

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 5 月 1 日 (01.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/035647 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 409/12, 207/12,
405/12, A61K 31/397, 31/40, 31/4025, 31/4525, 31/4535,
A61P 25/28, 43/00, 25/02岡市 千石町 3-20 Toyama (JP). 高松 保 (TAKA-
MATSU, Tamotsu) [JP/JP]; 〒939-8015 富山県 富山市
中川原29番地の19 Toyama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10827

(22) 国際出願日: 2002 年 10 月 18 日 (18.10.2002)

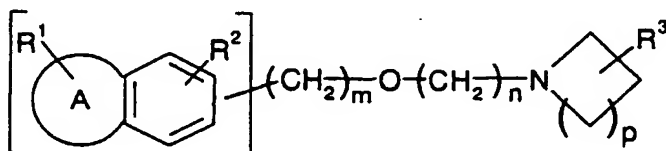
(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-321381
2001 年 10 月 19 日 (19.10.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富山化
学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒160-0023 東京都新宿区 西新宿 3 丁目 2-5
Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ALKYL ETHER DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: アルキルエーテル誘導体またはその塩



[1]

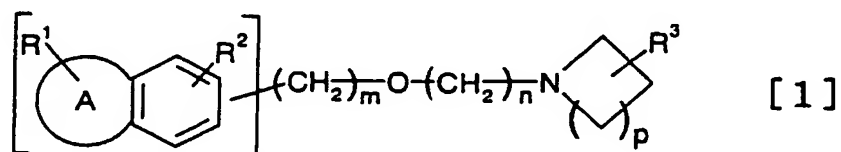
(57) Abstract: Alkyl ether derivatives
represented by the general formula
[1] or salts thereof exhibit activities of
protecting the nerve, accelerating nerve
regeneration, and potentiating axon
growth, and are useful as remedies for
central and peripheral nerve diseases:
[1] wherein R¹ and R² are each
hydrogen, halogeno, alkyl, aryl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, alkenyl, alkenyloxy, amino, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,
carbamoyl, a heterocyclic group, hydroxyl, carboxyl, nitro, oxo, or the like; R³ is alkylamino, amino, hydroxyl, or the like; A is a
five- or six-membered aromatic heterocycle or a benzene ring; m and n are each an integer of 1 to 6; and p is an integer of 1 to 3.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式



「式中、 R^1 および R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルケニル基、アルケニルオキシ基、アミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基もしくは複素環式基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、ニトロ基、オキソ基などから選ばれる一つ以上の基を； R^3 は、アルキルアミノ基、アミノ基、ヒドロキシル基などを；A環は、5員もしくは6員の芳香族複素環またはベンゼン環を； m および n は、1～6の整数を； p は、1～3の整数を、それぞれ示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩は、神経保護作用、神経再生促進作用および神経突起伸展増強作用を有し、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用である。

明細書

アルキルエーテル誘導体またはその塩

技術分野

本発明は、新規なアルキルエーテル誘導体またはその塩、それら製造法、中間体並びに中枢・末梢神経の治療剤に関する。

技術背景

痴呆は、脳血管性痴呆と神経変性性痴呆に分けられ、それらの治療には、脳循環改善剤および脳機能改善剤などの各種薬剤が使用されている。

神経変性性痴呆の中で最も多いアルツハイマー病に特徴的な老人斑は、 β アミロイド前駆蛋白質(β amyloid precursor protein)に由来する、アミロイド β 蛋白($A\beta$)を主成分とする。 $A\beta$ は、脳の神経細胞あるいは血管に沈着し痴呆などの症状を引き起こす原因物質とされている。さらに、 $A\beta$ そのものが神経細胞を障害することも報告されており、 $A\beta$ により誘起される神経細胞毒性抑制剤がアルツハイマー病の治療薬として研究されている。

$A\beta$ により誘起される神経細胞毒性抑制作用を有する化合物としては、例えば、特開平 3-232830、同 4-95070 に記載の 1,2-エタンジオール誘導体；国際公開 WO00/76957 に記載の N-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体などが知られている。

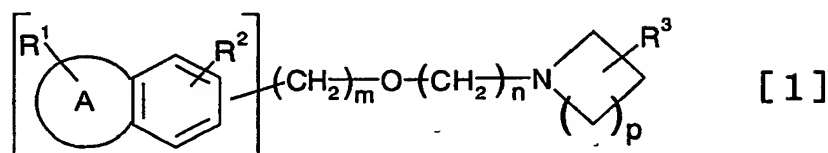
特開平 3-232830、同 4-95070 号に記載の 1,2-エタンジオール誘導体の中で、特に、(R)-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ]エタノール塩酸塩は、 $A\beta$ による神経細胞死に対し保護作用 (SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts, Vol. 24, Part1, p228, 1998) および神経成長因子 (NGF) の作用増強作用 (WO96/12717) を有し、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用である。しかし、さらに強い神経細胞保護作用や神経再生促進作用など中枢および末梢神経の疾病の治療薬に求められる性質を有する化合物の開発が望まれている。

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決することを目的として鋭意研究を行った結果、国際公開 WO99/31056 に記載されたカルシウム拮抗作用を有するアルキルエ

一テル誘導体の中に、カルシウム拮抗作用に加え、 $A\beta$ により誘起される神経細胞毒性抑制作用を有する化合物があることを見出した。

さらに研究を進め、次の一般式[1]



- 5 「式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、
- 10 ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を； R^3 は、置換されていてもよいアルキルアミノ、保護されていてもよいアミノまたはヒドロキシル基を；A環は、5員もしくは6員の芳香族複素環またはベンゼン環を；mおよびnは、1～6の整数を；pは、1～3の整数を、それぞれ示す。」

- で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩が、神経保護作用、神経再生
- 15 促進作用、神経突起伸展増強作用を有し、さらに代謝に対する安定性にも優れ、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

以下、本発明について詳述する。

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

- 20 ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチル基などの直鎖状または分岐鎖状の C_{1-12} アルキル基を；低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル
- 25 ルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状の C_{1-6} アルキル基を；アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチル

オキシおよびオクチルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状の C_{1-12} アルキルオキシ基を；低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状の C_{1-6} アルキルオキシ基を；

5 アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの C_{2-12} アルケニル基を；低級アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどの C_{2-6} アルケニル基を；アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシおよびオクテニルオキシ基などの C_{2-12} アルケニルオキシ基を；低級アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシおよびヘキセニルオキシ基などの C_{2-6} アルケニルオキシ基を；

10 アルキニル基とは、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニルなどの C_{2-6} アルキニル基を；シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基を；アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどの C_{1-12} アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオおよびヘキシルチオなどの C_{1-6} アルキルチオ基を；

15 アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アリールオキシ基とは、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、インダニルオキシおよびインデニルオキシ基を；アルアルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアル C_{1-6} アルキル基を；

20 アリールチオ基とは、フェニルチオ、ナフチルチオ、インダニルチオおよびインデニルチオ基を；アシル基とは、ホルミル基、アセチル、イソバレイル、プロピオニルおよびピバロイルなどの C_{2-12} アルカノイル基、ベンジルカルボニルなどのアルアルキルカルボニル基、ベンゾイル、ナフトイルなどのアロイル基を；アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホ

25

ニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなどの C_{1-12} アルキルスルホニル基を；低級アルキルスルホニル基とは、

- 5 メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルまたはペンチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基を；アリールスルホニル基とは、フェニルスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびナフチルスルホニル基などを；低級アルキルスルホニルオキシ基
- 10 とは、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシまたはペンチルスルホニルオキシなどの C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基を；アリールスルホニルオキシ基とは、フェニルスルホニルオキシ、p-
- 15 トルエンスルホニルオキシおよびナフチルスルホニルオキシ基などを；アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノおよびジブチルアミノなどのモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を；モノアルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミ
- 20 ノ、イソプロピルアミノおよびブチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基を；ジアルキルアミノ基とは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノおよびジブチルアミノなどジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を；

複素環式基とは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、モルホルル、チオモルホルル、テトラヒドロキノリニル、ホモピペリジニル、モルホルル、チオモルホルル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリル、キヌクリジニル、イミダゾリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニル、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、

インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-4H-1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリル、イソキノリル、1,3-ベンゾジオキサニルおよび1,4-ベンゾジオキサニル基などの窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ以上の異項原子を含む5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；環状アミノ基とは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、モルホルル、チオモルホルル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリルおよびイミダゾリジニルなどの該環を形成する異項原子として一つ以上の窒素原子を含み、さらに一つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでもよい5員、6員もしくは7員環、縮合環または架橋環の環状アミノ基を；それぞれ意味する。

A環の5員または6員環の芳香族複素環としては、該環を形成する異項原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1つ以上の異項原子を含む複素環、例えば、トリアジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリジン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピランなどの5員または6員の芳香族複素環が挙げられる。

R¹およびR²におけるアルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルケニル基、アルケニルオキシ基、アミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基および複素環式基並びにR³におけるアルキルアミノ基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、低級アルケニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよ

いヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、アシル基および複素環式基などから選ばれる基が挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ブチルおよび *tert*-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジルおよびビス(4-メトキシフェニル)メチルなどのアル低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、4-ニトロベンゾイルメチル、4-ブロモベンゾイルメチルおよび4-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル-低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲン-低級アルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキルシリル-低級アルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシ-低級アルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ-低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル-低級アルコキシ-低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ-低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび *tert*-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

ヒドロキシル基の保護基としては、通常の水素置換基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メト

キシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリプロモエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニルおよびS-ベンジルチオカルボニルなどのアルコキシおよびアルキルチオ-カルボニル基；アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；プロパギルなどの低級アルキニル基；ベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、1-エトキシエチルおよび1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシ-および低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどの低級アルキル-およびアリールスルホニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての

基を含み、例えば、メトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブromoエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ブromoベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル基；(モノー、ジー、トリー)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、フタロイル、スクシニル、アラニルおよびロイシルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル低級アルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキルーもしくはアリール-スルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジ-低級アルキルアミノ-低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアル-低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリールーもしくはジアル-低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並びにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

一般式〔1〕の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を

挙げることができる。

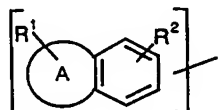
塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

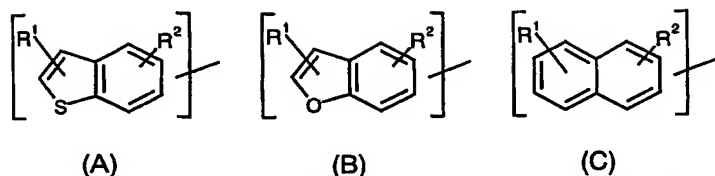
上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

本発明の一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩として、好ましいものは、一般式〔1〕における



で表される部分が以下のものが挙げられる。



上記の中で、 R^1 が、水素原子； R^2 が水素原子、ハロゲン原子およびアルコキシ基であるものが好ましいものとして挙げられる。

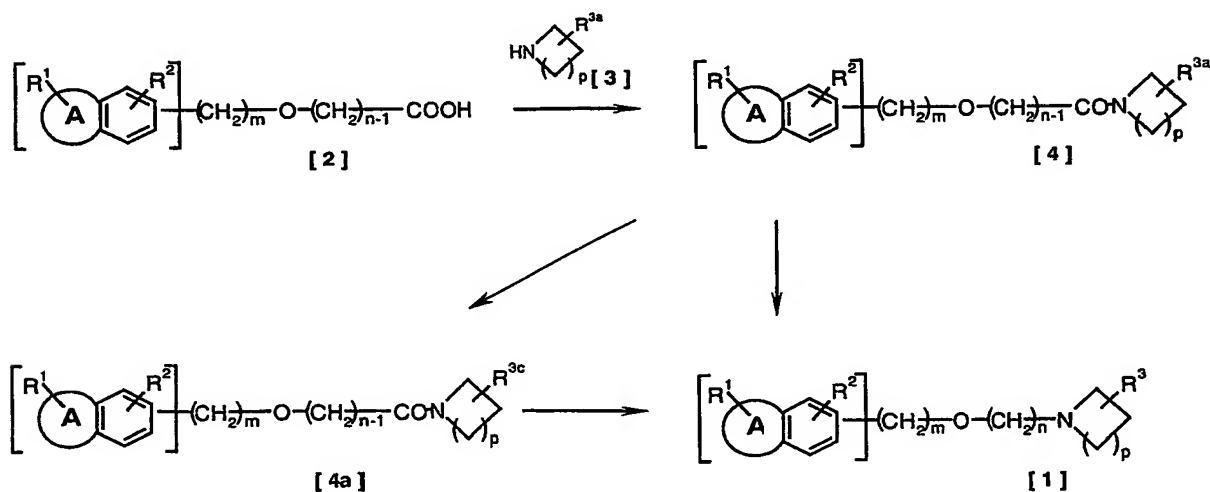
さらに、一般式〔1〕において、 $m=2$ および $n=2\sim3$ のものが好ましく、
5 $p=1\sim2$ のものがさらに好ましい化合物として挙げられる。

最も好ましいのものとして、上記 (A)における R^1 および R^2 が水素原子； R^3 がヒドロキシル基； $m=2$ ； $n=3$ ； $p=1$ であるものが挙げられる。

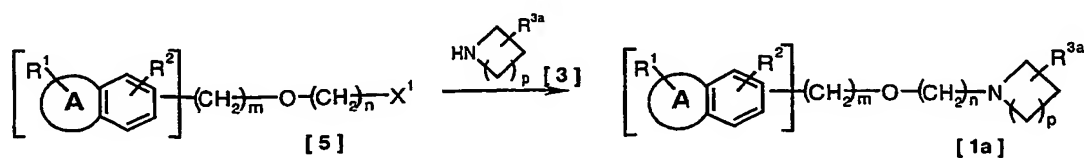
次に、一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩の製造法について説明する。

10 一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法によって製造できる。

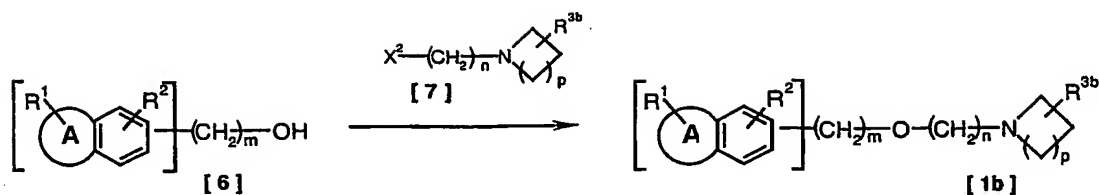
製造法 1



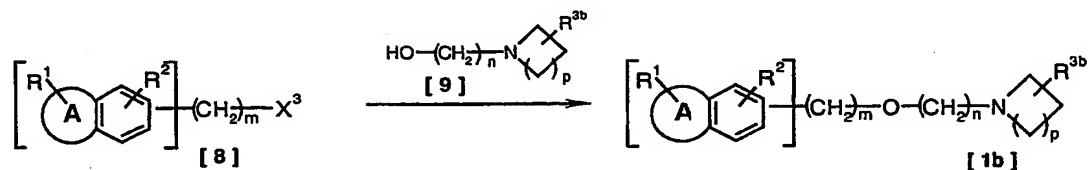
15 製造法 2



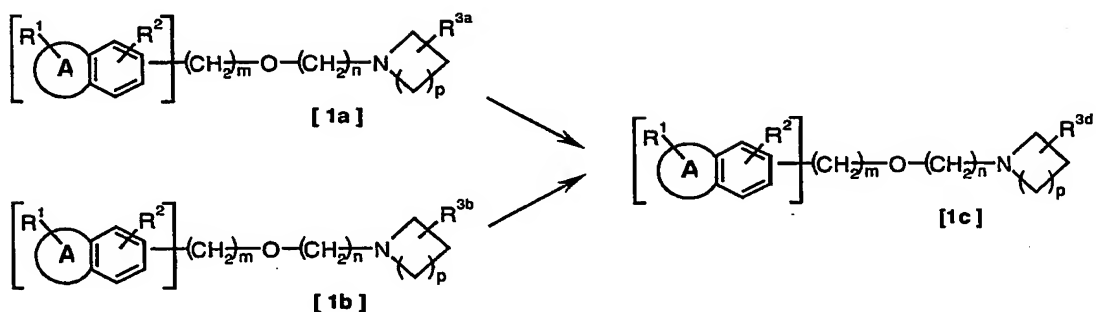
製造法 3



製造法 4



製造法 5



5

「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 m 、 n および p は、前記したと同様の意味を有し； R^{3a} は、ジアルキルアミノ基、保護されたモノアルキルアミノ基、保護されたアミノ基または保護されていてもよいヒドロキシル基を； R^{3b} は、ジアルキルアミノ基、保護されたモノアルキルアミノ基、保護されたアミノ基または保護されたヒドロキシル基を； R^{3c} は、保護されたヒドロキシル基を； R^{3d} は、モノアルキルアミノ基、アミノ基またはヒドロキシル基を； X^1 、 X^2 および X^3 は脱離基を、それぞれ示す。」

10

脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基およびアリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。

15 次いで、各製造法について説明する。

製造法 1

(1-1) 一般式[2]の化合物またはその反応性誘導体に、一般式[3]の化合物を反応させることにより、一般式[4]の化合物を製造することができ

る。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第 22 巻、日本化学会編、第 137-173 頁、1992 年（丸善）に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- 5 一般式〔2〕の化合物の反応性誘導体としては、例えば、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミドおよび活性エステルなどが挙げられる。

一般式〔2〕の化合物を遊離酸の形で使用する場合は、縮合剤の存在下に反応を行うことが好ましい。

- 10 縮合剤としては、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの N,N'-ジアルキルカルボジイミド類；塩化チオニルおよびオキサリルクロリドなどのハロゲン化剤；エトキシカルボニルクロライドなどの酸ハロゲン化物；カルボニルジイミダゾールなどの活性アミド化剤；並びにジフェニルリン酸アジドなどのアジド化剤などが挙げられる。

- 15 縮合剤の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～5 倍モルである。

- 20 この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、塩基の存在下に行うことができる。

- 25 塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムおよび水酸化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、0.5 倍モル以上用いれば

よく、好ましくは、1～10 倍モルである。

一般式〔3〕の化合物の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1～20 倍モルである。

この反応は通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-60\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、10 分～20 5 時間実施すればよい。

得られた一般式〔4〕の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

(1-2) 一般式〔4〕の化合物の内、 R^{3a} が保護されていないヒドロキシル基の化合物は、通常のヒドロキシル基の保護反応に付すことにより、一 10 般式〔4a〕の化合物に誘導することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、第 10-118 頁、1991 年[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W.Green)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons. Inc.)]に記載 15 されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

このヒドロキシル基の保護反応に用いられる化合物としては、例えば、無水酢酸などの酸無水物；ベンゾイルクロリド、ピバロイルクロリド、メトキシカルボニルクロリド、エトキシカルボニルクロリドなどの酸ハロゲン化物；メトキシメチルクロリド、ベンジルオキシメチルクロリド、ベンジルクロリド、 20 ベンジルブロミド、トリチルクロリド、トリエチルシリルクロリドなどのハロゲン化物、安息香酸などの有機カルボン酸化合物、ジメトキシメタンなどのジアルコキシアルキル化合物、2-メトキシプロペン、3,4-ジヒドロ-2H-ピランなどの非環状および環状アルコキシビニル化合物などが挙げられる。

ヒドロキシル基の保護反応に用いられる化合物の使用量は、一般式〔4a〕 25 の化合物に対して、1 倍モル以上用いればよく、好ましくは、1～2 倍モルである。

酸無水物、酸ハロゲン化物およびハロゲン化物を用いたヒドロキシル基の保護反応は、通常、塩基または脱ハロゲン化剤の存在下に行われ、使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、

1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、*tert*-ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が、また、脱ハロゲン化剤としては、酸化銀などの銀化合物が上げられる。

- 5 有機カルボン酸化合物を用いたヒドロキシル基の保護反応は、脱水剤の存在下に行われ、使用される脱水剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン-ジイソプロピル=アゾジカルボキシレートなどが挙げられる。

- また、酸無水物、ジアルコキシアルキル化合物、非環状および環状アルコキシビニル化合物を用いたヒドロキシル基の保護反応は、通常、酸触媒の存在下
10 に行われ、使用される酸としては、*p*-トルエンスルホン酸などの有機スルホン酸、塩酸および硫酸などの無機酸、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体などのルイス酸が挙げられる。

- この反応に使用される塩基、脱ハロゲン化剤、脱水剤の使用量は、ヒドロキ
15 シル基の保護反応に用いられる化合物に対して、1モル以上用いればよく、好ましくは、1～2倍モルである。また、触媒の酸の使用量は、一般式[4a]の化合物に対して、0.001～10倍モル用いればよく、好ましくは、0.01～1倍モルである。

- この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素
20 類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；*N,N*-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセト
25 ニトリルなどのニトリル類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、通常-100～200℃、好ましくは、-60～100℃で、10分～30時間実施すればよい。

また、上記の各製造法において用いられる反応試薬または塩基は、それらの

性質に応じ、それらを溶媒として用いることができる。

得られた一般式〔4 a〕の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

(1-3) 一般式〔4〕または一般式〔4 a〕の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式〔1〕の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第29-244頁、1977年(丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；並びにメタノール、エタノールおよびイソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

還元剤としては、例えば、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム類；並びにジボラン、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体および水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素類が挙げられる。

還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用する場合は、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体、などのルイス酸の存在下に反応を行うのが好ましい。

還元剤の使用量は、一般式〔4〕または一般式〔4 a〕の化合物に対して、0.2倍モル以上用いればよく、好ましくは、0.5~10倍モルである。

ルイス酸の使用量は、還元剤に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、4/3~2倍モルである。

この反応は、通常-50~200℃、好ましくは、0~110℃で、10分~20時間実施すればよい。

製造法2

塩基の存在下または非存在下、一般式〔5〕の化合物に、一般式〔3〕の化

化合物を反応させることにより、一般式〔1 a〕の化合物を製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

10 必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデクー7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムおよび水酸化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

15 塩基の使用量は、一般式〔5〕の化合物に対して、0.5倍モル以上用いればよく、好ましくは、1~20倍モルである。

また、この反応は、触媒の存在下に行うこともできる。

触媒としては、例えば、ヨウ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどが挙げられる。

20 触媒の使用量は、一般式〔5〕の化合物に対して、0.01~10倍モル用いればよく、好ましくは、0.1~1倍モルである。

一般式〔3〕の化合物の使用量は、一般式〔5〕の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~20倍モルである。

25 この反応は、通常、0~200℃、好ましくは、20~150℃で、10分~20時間実施すればよい。

また、上記の各製造法において用いられる反応試薬または塩基は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることができる。

製造法 3

塩基の存在下、一般式〔6〕の化合物に、一般式〔7〕の化合物を反応させ

ることにより、一般式 [1 b] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロ・レターズ (Tetrahedron.Letters)、第 38 巻、第 3251-3254 頁、1975 年および新実験化学講座、第 14 巻、[I]、日本化学会編、第 567-611 頁、1977 年 (丸善) に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび tert-ブトキシカリウムなどが挙げられる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、触媒の存在下または非存在下で行うことができる。

使用される触媒としては、通常知られている 4 級アンモニウム塩の相間移動触媒が挙げられ、好ましくは、硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウムおよび臭化テトラ-n-ブチルアンモニウムなどが挙げられる。

この反応において、一般式 [7] の化合物および塩基の使用量は、一般式 [6] の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~20 倍モルである。触媒の量は、0.001~1 倍モルである。

この反応は通常、-50~200℃、好ましくは、0~150℃で、10 分~20 時間実施すればよい。

製造法 4

塩基の存在下または非存在下、一般式 [8] の化合物に、一般式 [9] の化合物を反応させることにより、一般式 [1 b] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 3 と同様の方法で実施すればよい。

製造法 5

(5-1) 一般式 [1 a] の化合物および一般式 [1 b] を通常の脱保護反応

に付すことにより、一般式 [1 c] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・
オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、第 10-118
頁および第 309-405 頁、1991 年[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra
5 W.Green)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley
& Sons, Inc.)]に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

この脱保護反応は、例えば、酸あるいは塩基存在下の加水分解およびエステル
交換反応、酸触媒下の置換および脱離反応、金属触媒下の加水素分解などの
条件下で実施され、使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水
10 酸化カリウムおよび水素化ナトリウムなどの無機塩基が、酸としては、p-トル
エンスルホン酸などの有機スルホン酸、ギ酸、酢酸およびトリフルオロ酢酸な
どの有機カルボン酸、塩酸および硫酸などの無機酸、三フッ化ホウ素、三フッ
化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体など
のルイス酸が、金属触媒としては、例えば、白金、パラジウム、パラジウム炭
15 素、水酸化パラジウムなどの遷移金属類が挙げられる。

この反応に使用される塩基は、一般式 [1 a] および [1 b] の化合物に対
して、1 モル以上用いればよく、好ましくは、1 ~ 5 倍モルである。酸の使用
量は、一般式 [1 a] および [1 b] の化合物に対して、1 倍モル以上用いれ
ばよく、好ましくは、1.1 ~ 100 倍モルである。また、金属触媒の酸の使用量
20 は、一般式 [1 a] および [1 b] の化合物に対して、触媒量用いればよく、
好ましくは、0.01 ~ 30 重量%である。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれ
ばよく、例えば、塩化メチレンおよびクロホルムなどのハロゲン化炭化水素
類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トル
25 エンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのス
ルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルな
どのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセト
ニトリルなどのニトリル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール
類；ギ酸および酢酸などの有機カルボン酸類；水などが挙げられ、これらの溶

媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、通常 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-60\sim 120^{\circ}\text{C}$ で、10分 \sim 20時間実施すればよい。

また、上記の各製造法において用いられる酸は、それらの性質に応じ、それ
5 らを溶媒として用いることができる。

(5-2) 一般式[1c]の化合物を、通常の水キシル基およびアミノ基の保護反応、アミノ基のアルキル化反応に付すことにより、一般式[1b]の化合物に誘導することができる。

この水キシル基の保護反応は、自公知の方法、例えば、プロテクティブ・
10 グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、第10-118頁、1991年[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W.Green)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons, Inc.)]に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよく、実施例(1-2)と同様の方法で実施すればよい。

15 このアミノ基の保護反応は、自公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、第309-405頁、1991年[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W.Green)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons, Inc.)]に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

20 アミノ基の保護反応に用いられる化合物としては、例えば、無水酢酸などの酸無水物；アセチルクロリド、ベンゾイルクロリド、メシルクロリド、トシルクロリドなどの酸ハロゲン化物などが挙げられ、その使用量は、一般式[1c]の化合物に対して、1倍モル以上用いればよく、好ましくは、1 \sim 2倍モルである。

25 この反応は、通常、塩基の存在下に行われ、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式〔1 c〕の化合物に対して、0.5 倍モル以上用いられればよく、好ましくは、1~10 倍モルである。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；水などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は通常、-100~200℃、好ましくは、-60~100℃で、10 分~20 時間実施すればよい。

さらに、このアミノ基のアルキル化反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[III]、日本化学会編、第 1332~1399 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

アミノ基のアルキル化反応に用いられる化合物としては、例えば、ホルマリン、パラホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトンなどのカルボニル化合物が挙げられる。

その使用量は、一般式〔1 c〕の化合物に対して、1 倍モル以上用いられればよく、好ましくは、1~5 倍モルである。

この反応は、通常、還元剤の存在下に行われ、還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素類が挙げられる。

還元剤の使用量は、カルボニル化合物に対して、0.5 倍モル以上用いられればよく、好ましくは、1~10 倍モルである。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用しても

よい。

この反応は通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、10分～30時間実施すればよい。

また、上記の各製造法において用いられる反応試薬は、それらの性質に応じ、
5 それらを溶媒として用いることができる。

上記の製造法において、一般式〔2〕～〔9〕の化合物は、塩として用いることもでき、それらの塩としては、一般式〔1〕の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。また、一般式〔1 a〕、〔1 b〕および〔1 c〕の化合物の塩としては、一般式〔1〕の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

10 一般式〔1 a〕、〔1 b〕、〔1 c〕および〔2〕～〔9〕の化合物において、異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

また、一般式〔1 a〕、〔1 b〕、〔1 c〕および〔2〕～〔9〕の化合物
15 は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

一般式〔1〕、〔1 a〕、〔1 b〕、〔1 c〕および〔2〕～〔9〕の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、必要に応じて公知の方法でこれらの保護基を脱離
20 することができる。

また、一般式〔1〕、〔1 a〕、〔1 b〕および〔1 c〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩を、例えば、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、ハロゲン化反応、スルホン化反応、置換反応、脱水反応および加水分解反応など公知の方法を適宜組み合わせることによって、他の一般式〔1〕のアルキル
25 エーテル誘導体またはその塩に誘導することができる。

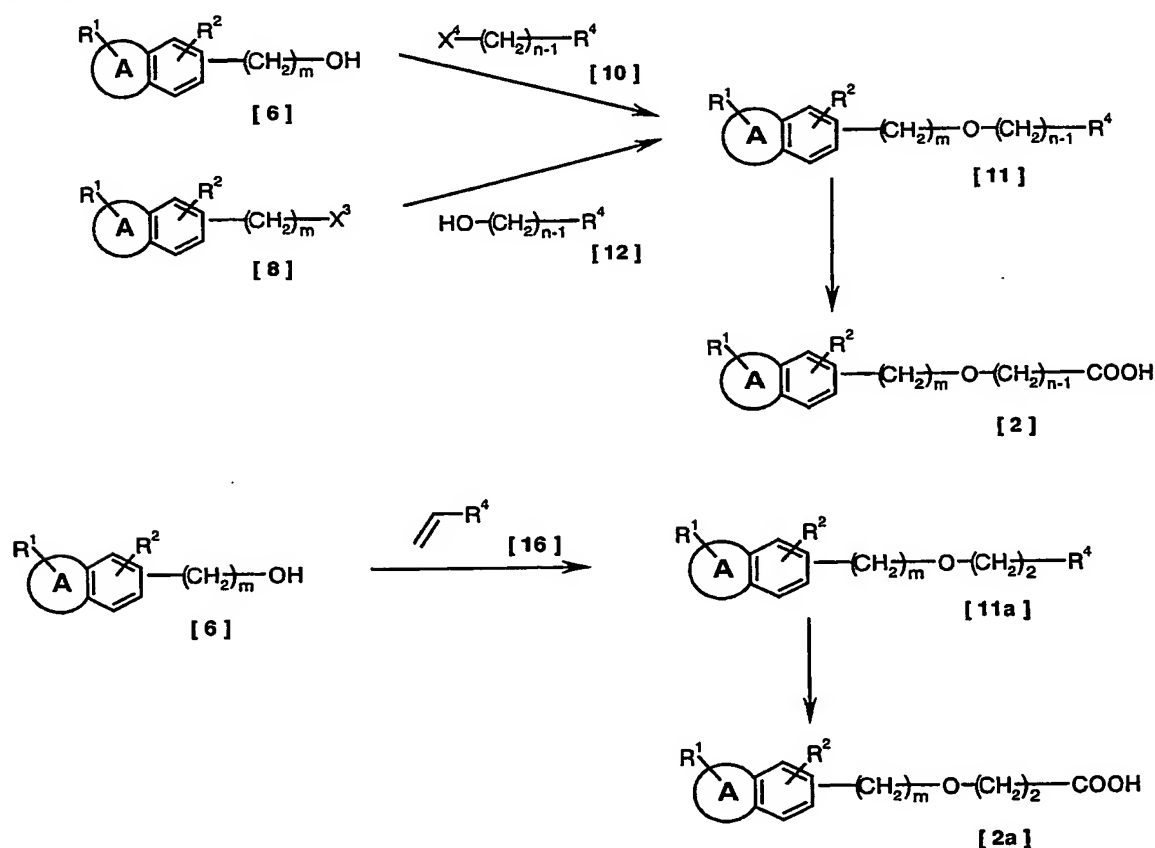
このようにして得られた一般式〔1〕、〔1 a〕、〔1 b〕および〔1 c〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。

次に、本発明化合物を製造するための原料である一般式〔2〕および〔5〕

の化合物の製造法について説明する。

一般式〔2〕の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法Aによって製造できる。

製造法 A



5

「式中、 R^1 、 R^2 、 A 、 X^3 、 m および n は、前記したと同様の意味を有し； R^4 は、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基もしくは環状アミノカルボニル基を； X^4 は脱離基を、それぞれ示す。」

10 (A-1) 塩基の存在下、一般式〔6〕の化合物に、一般式〔10〕の化合物を反応させることにより、一般式〔11〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第14巻、[I]、日本化学会編、第567-611頁、1977年(丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

15 (A-2) 塩基の存在下、一般式〔8〕の化合物に、一般式〔12〕の化合物を反応させることにより、一般式〔11〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法(A-1)と同様の方法で実施すればよい。

(A-3) 一般式[11]の化合物を、通常のアミドの加水分解反応に付すことにより、一般式[2]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第14巻、[II]、日本化学会編、第930-950頁、1977年(丸善)およびプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、第152-192頁、1981年[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodora W.Green)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons. Inc.)]に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(A-4) 塩基の存在下、一般式[6]の化合物に、一般式[16]の化合物をマイケル付加反応(michael addition)させることにより、一般式[11a]の化合物を製造することができる。

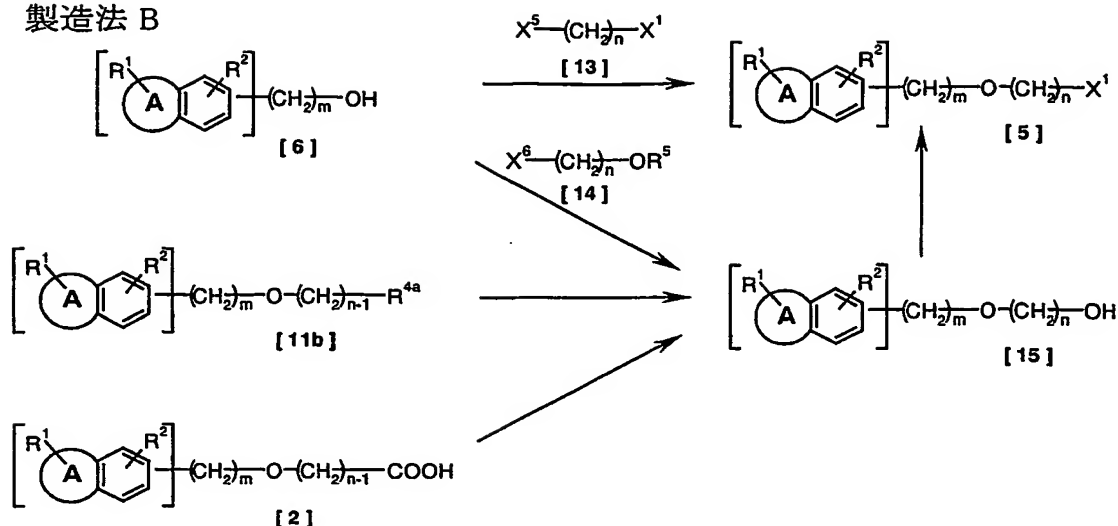
この反応は、自体公知の方法、例えば、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブルチン(Chemical & Pharmaceutical Bulletin)、第41巻、第1659-1663頁、1993年、新実験化学講座、第14巻、[I]、日本化学会編、第585-587頁、1977年(丸善)および特開平3-99038に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(A-5) 一般式[11a]の化合物を、通常のアミドの加水分解反応に付すことにより、一般式[2a]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、(A-3)と同様の方法で実施すればよい。

一般式[5]の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法Bによって製造できる。

製造法 B



「式中、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 A 、 m および n は、前記したと同様の意味を有し； R^{4a} は、アルコキシカルボニル基を； R^5 は、塩基性で安定なヒドロキシル保護基を； X^5 および X^6 は、脱離基を、それぞれ示す。」

- 5 塩基性で安定なヒドロキシル保護基としては、例えば、*tert*-ブチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルー低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、
- 10 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、および1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシ低級アルキル基；並びに *tert*-ブチルジメチルシリルおよびジフェニルメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

(B-1) 一般式[6]の化合物に、一般式[13]の化合物を反応させることにより、一般式[5]の化合物を製造することができる。

- 15 この反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロ・レターズ (Tetrahedron.Letters)、第38巻、第3251-3254頁、1975年および新実験化学講座、第14巻、[I]、日本化学会編、第567-611頁、1977年(丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- 20 (B-2) 一般式[6]の化合物に、一般式[14]の化合物を反応させ、次いで保護基を脱離することにより、一般式[15]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 3 と同様の方法で実施し、保護基を脱離すればよい。

(B-3) 一般式 [2] の化合物または一般式 [11b] の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式 [15] の化合物を製造することができる。

- 5 この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、第 26-244 頁、1977 年 (丸善) に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- (B-4) 塩基の存在下または非存在下、一般式 [15] の化合物に、ハロゲン化剤またはスルホニル化剤を反応させることにより、一般式 [5] の化合物を製造することができる。

- この反応で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

- また、必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられる。

ハロゲン化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、四臭化炭素一トリフェニルホスフィンおよび塩化チオニルなどが挙げられる。

- スルホニル化剤としては、例えば、メタンスルホニルクロリドおよび p-トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

ハロゲン化剤またはスルホニル化剤および塩基の使用量は、一般式 [15] の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~2 倍モルである。

この反応は、通常、-50~200℃、好ましくは、0~50℃で、10 分~30 時間

実施すればよい。

製造法 A および B における一般式 [2]、[2 a]、[6]、[8]、[10] ~ [16]、[11 a] および [11 b] の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、必要に応じて自公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

また、[2]、[2 a]、[6]、[8]、[10] ~ [16]、[11 a] および [11 b] の化合物に異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

また、一般式 [2]、[2 a]、[6]、[8]、[10] ~ [16]、[11 a] および [11 b] の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

本発明化合物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、固結・付着防止剤、滑沢剤、吸収・吸着担体、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、被覆剤、吸収促進剤、ゲル化・凝固促進剤、光安定化剤、保存剤、防湿剤、乳化・懸濁・分散安定化剤、着色防止剤、脱酸素・酸化防止剤、矯味・矯臭剤、着色剤、起泡剤、消泡剤、無痛化剤、帯電防止剤、緩衝・pH 調節剤などの各種医薬品添加物を配合して、経口剤(錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤など)、注射剤、坐剤、外用剤(軟膏剤、貼付剤など)、エアゾール剤などの医薬品製剤とすることができる。

上記各種薬剤は、通常の方法により製剤化される。

錠剤、散剤、顆粒剤などの経口用固形製剤は、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウム、部分アルファ化デンプン、コーンスターチおよびアルギン酸などの賦形剤；単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、

ヒドロキシプロピルセルロース、水およびエタノールなどの結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸、かんてん末、デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；ステアリルアルコール、ステアリン酸、カカオバターおよび水素添加油などの崩壊抑制剤；ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム、酸化マグネシウム、タルク、無水ケイ酸などの固結防止・付着防止剤；カルナバロウ、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、硬化油、硬化植物油誘導体、胡麻油、サラシミツロウ、酸化チタン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、リン酸水素カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールなどの滑沢剤；第4級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム、尿素および酵素などの吸収促進剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムおよびコロイド状ケイ酸などの吸収・吸着担体などの固形製剤化用医薬用添加物を用い、常法に従い調製すればよい。

さらに錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、胃溶性被覆錠、腸溶性被覆錠および水溶性フィルムコーティング錠とすることができる。

20 カプセル剤は、上記で例示した各種の医薬品と混合し、硬質ゼラチンカプセルおよび軟質カプセルなどに充填して調製される。

また、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤などの上記した各種の液体製剤化用添加物を用い、常法に従い調製して、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップおよびエリキシル剤とすることもできる。

25 坐剤は、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、ラノリン、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドおよびウィテップゾールなどに適当な吸収促進剤を添加し調製すればよい。

注射剤は、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸および水酸化

ナトリウムなどの希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウムなどの pH 調整剤および緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸およびチオ乳酸などの安定化剤；食塩、ブドウ糖、マンニトールまたはグリセリンなどの等張化剤；カルボキシメチルセル
5 ルロースナトリウム、プロピレングリコール、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、ウレタン、エタノールアミン、グリセリンなどの溶解補助剤；グルコン酸カルシウム、クロロブタノール、ブドウ糖、ベンジルアルコールなどの無痛化剤；および局所麻酔剤などの液体製剤化用の医薬品添加物を用い、常法に従い調製すればよい。

10 ペースト、クリームおよびゲル形態の軟膏剤は、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコンおよびベントナイトなどの基剤；パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；安定剤；湿潤剤などの医薬品添加物を用い、常法により混合、製剤化すればよい。

15 貼付剤を製造する場合には、通常的支持体に上記軟膏、クリーム、ゲルまたはペーストなどを常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフおよび化学繊維からなる織布または不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレンおよびポリウレタンなどのフィルムまたは発泡体シートが使用できる。

上記製剤の投与方法は、特に限定されないが、製剤の形態、患者の年齢、性別
20 別その他の条件、患者の症状の程度に応じて適宜決定される。

本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜選択されるが、通常成人に対して 1 日 0.1～500mg を 1 回から数回に分割して投与すればよい。

発明を実施するための最良の方法

25 次に本発明を実施例、参考例および試験例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

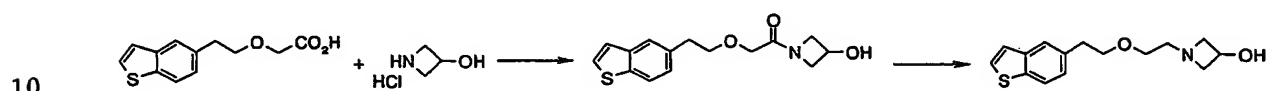
なお、溶離液における混合比は、すべて容量比であり、また、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、B.W.シリカゲル、BW-127ZH 及び FL-100DX（富士シリシア化学社製）を用いた。

また、反応図中の略号は次の意味を有する。

Ac : アセチル、Boc : *tert*-ブトキシカルボニル、Bz : ベンゾイル、Piv : ピバロイル、Bn : ベンジル、Tr : トリチル、MOM : メトキシメチル、BOM : ベンジルオキシメチル、TES : トリエチルシリル、THP : テトラヒドロピラニ
 5 ル、Ms : メシル、Me : メチル、Et : エチル、Ph : フェニル、*t*-Bu : *tert*-ブチル

実施例 1

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-アゼチジノールの製造



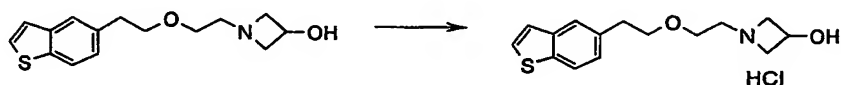
- (1) 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸 1.20g を塩化メチレン 12mL に溶解し、この溶液にトリエチルアミン 2.3mL およびイミダゾール 0.38g を加え、5℃に冷却後、塩化チオニル 0.41mL を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。-60℃に冷却後、反応混合物にトリエチルアミン 0.82mL および 3-アゼチジノール・塩酸塩 0.72g を加え、同温で 1 時間、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、6mol/L 塩酸で pH1.0 に調整した後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-エタノンを得た。
- 20 (2) 上記の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-エタノンをテトラヒドロフラン 12mL に溶解し、5℃に冷却後、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 12.7mL を滴下し、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物にアセトン 10mL を加え、30 分間攪拌後、6mol/L 塩酸 6.0mL を加え、2 時間加熱還流した。冷却した後、
- 25 反応混合物に水および酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH13 に調整し、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-アゼチジノール 1.13g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3378, 2943, 1438, 1198, 1119, 703

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.66(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.9-3.1(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.46(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.6-3.7(2H, m), 3.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.41(1H, qn, $J=6\text{Hz}$),
7.20(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, d,
5 $J=2\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 2

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-アゼチジノール・塩
酸塩の製造



- 10 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-アゼチジノール
1.03g を酢酸エチル 4.2mL に溶解し、この溶液に 4.76mol/L 乾燥塩化水素－
酢酸エチル溶液 0.86mL を加え、室温で 1 時間、さらに 5℃ で 1 時間攪拌した。
析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン
-5-イル)エトキシ]エチル}-3-アゼチジノール・塩酸塩 0.98g を得た。

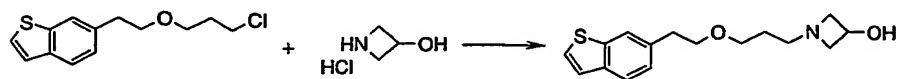
- 15 融点 : 101-102℃

IR(KBr) cm^{-1} : 3132, 2952, 1423, 1340, 1158, 814, 701

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.3(2H, m), 3.69(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.6-3.8(2H, m), 3.9-4.1(2H, m), 4.2-4.4(2H, m), 4.6-4.8(1H, m),
7.18(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
20 7.65(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 3

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール
の製造



- 25 6-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 1.00g をジメチルス
ルホキシド 5mL に溶解し、この溶液に 3-アゼチジノール・塩酸塩 0.86g およ
び炭酸カリウム 1.63g を加え、75℃ で 2.5 時間、95℃ で 1.5 時間攪拌した。冷

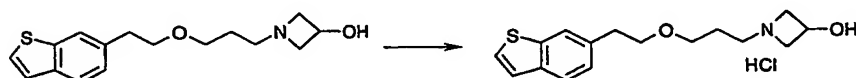
却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整し、水層を分取した。水層に酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整し、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1-5:1)で精製し、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール 0.28g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3398, 2940, 2867, 1197, 1107, 820, 757

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.60(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2.45(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.7-2.8(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.45(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.6(2H, m), 3.66(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.37(1H, qn, $J=6\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 4

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造



1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール 0.28g を酢酸エチル 3.0mL に溶解し、この溶液に 3.25mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 0.35mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。次いで、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩 0.30g を得た。

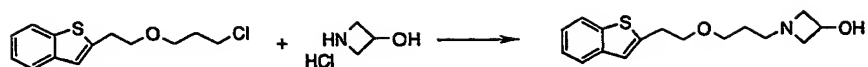
IR(neat) cm^{-1} : 3264, 2866, 2596, 1398, 1109, 1048, 821

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.81(2H, qn, $J=6\text{Hz}$), 2.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.46(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.8-3.9(2H, m), 3.8-4.0(2H, m), 4.4-4.6(1H, m), 7.23(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 5

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール

の製造



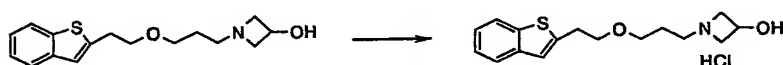
実施例 3 と同様にして、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールを得た。

5 IR(neat) cm^{-1} : 3366, 2942, 2856, 1458, 1436, 1113, 750

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.64(2H, qn=7Hz), 2.49(2H, t, J=7Hz), 2.7-2.8(2H, m),
3.15(2H, t, J=7Hz), 3.50(2H, t, J=7Hz), 3.5-3.7(2H, m), 3.71(2H, t, J=7Hz),
4.3-4.4(1H, m), 7.06(1H, s), 7.2-7.4(2H, m), 7.67(1H, dd, J=1, 7Hz),
7.77(1H, dd, J=1, 7Hz)

10 実施例 6

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造



実施例 4 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)

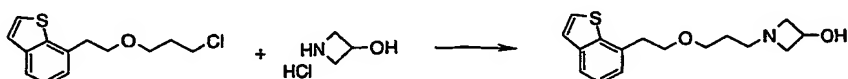
15 エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3290, 2868, 1457, 1436, 1113, 751

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.83(2H, qn, J=6Hz), 2.91(2H, t, J=6Hz), 3.16(2H, t, J=6Hz),
3.52(2H, t, J=6Hz), 3.74(2H, t, J=6Hz), 3.7-3.8(2H, m), 3.7-3.9(2H, m),
4.3-4.5(1H, m), 7.09(1H, s), 7.27(1H, dt, J=1, 8Hz), 7.33(1H, dt, J=1, 8Hz),
20 7.69(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.78(1H, dd, J=1, 8Hz)

実施例 7

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールの製造



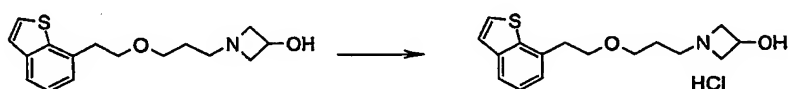
25 実施例 3 と同様にして、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3386, 2942, 2856, 1458, 1105, 796, 755, 700

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.61(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2.45(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.7-2.8(2H, m),
 3.17(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.48(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.7(2H, m), 3.79(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
 4.3-4.5(1H, m), 7.20(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.32(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5 7.43(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$)

実施例 8

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造



10 実施例 2 と同様にして、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩を得た。

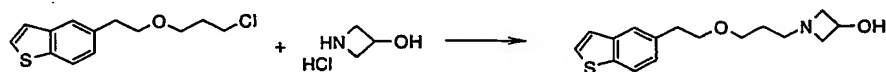
融点 : 105-106 $^{\circ}\text{C}$

IR(KBr) cm^{-1} : 3252, 2806, 2620, 1398, 1130, 1106, 811, 708

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.82(2H, qn, $J=6\text{Hz}$), 2.8-3.0(2H, m), 3.16(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
 15 3.47(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.83(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.7-4.1(4H, m), 4.5-4.7(1H, m),
 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.36(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 7.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 9

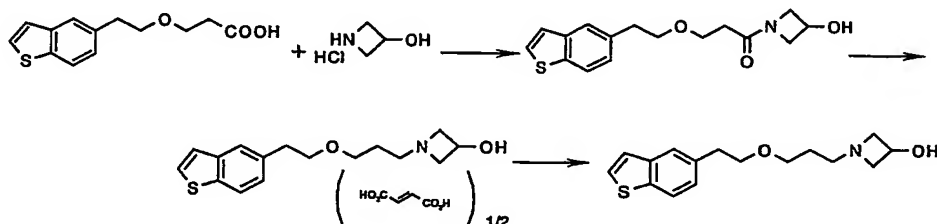
(a) 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールの製造 1



5-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 6.50g をジメチルスルホキシド 30mL に溶解し、この溶液に 3-アゼチジノール・塩酸塩 5.60g および 5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 15.3mL を加え、65 $^{\circ}\text{C}$ で 3.5 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整し、水層を分取した。水層に酢酸エチルを加え、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整し、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩

水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1-10:1)で精製し、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール 4.77g を得た。

5 (b) 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールの製造 2



(1) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸 100g をテトラヒドロフラン 300mL に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド 0.1mL を添加後、オキサリルクロリド 41.8mL を 10 分かけて滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。この溶液を、3-ヒドロキシアゼチジン・塩酸塩 65.7g および水酸化ナトリウム 59.5g の水 600mL 溶液に 10℃で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 600mL、酢酸エチル 500mL および食塩を加え、有機層を分取した。水層に酢酸エチル 100mL を加え、有機層を分取し、得られた有機層を合わせた。有機層に水 100mL を加え、6mol/L 塩酸で pH3.5 に調整し、有機層を分取した。有機層を約 200mL になるまで濃縮し、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にトルエン 300mL を加え、50℃に加熱溶解後、40℃で種晶を加え徐冷し、氷冷下で 30 分間攪拌した。析出晶を濾取し、淡褐色結晶の 3-[2-(1-ベンゾチ

10

15

20

96.6g を得た。

(2) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-プロパノン 30.0g をテトラヒドロフラン 60mL に溶解し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 275mL を滴下後、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 6mol/L 塩酸 81.9mL を滴下し、1.5 時間還

25

流した。冷却後、減圧下に溶媒を約 290mL 濃縮し、不溶物を濾去した。濾液に水 120mL およびトルエン 60mL を加え、水層を分取し、トルエン 60mL で洗淨した。水層に酢酸エチル 90mL を加え、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH9.5 に調整後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗淨後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にフマル酸 5.35g 及びエタノール 54mL を加え 74℃ に加熱し溶解した後、酢酸エチル 161mL を滴下した。徐冷後、5~10℃ で 30 分間攪拌し、析出晶を濾取し、淡褐色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・1/2 フマル酸塩 22.7g を得た。

- 10 (3) 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・1/2 フマル酸塩 22.7g を水 45mL に懸濁し、酢酸エチル 68mL を加え、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH9.5 に調整後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗淨後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール
- 15 =20:1-10:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル 40mL より結晶化させ、固体の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール 16.0g を得た。

融点: 60-62℃

IR(KBr) cm^{-1} : 3095, 2944, 2769, 1361, 1191, 1098, 810, 709

- 20 NMR(CDCl_3) δ 値: 1.61(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2.45(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.7-2.9(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.45(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.6(2H, m), 3.66(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.3-4.4(1H, m), 7.22(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 10

- 25 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造



実施例 2 と同様にして、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エ

トキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩を得た。

融点：71-73℃

IR(KBr) cm^{-1} ：3301, 2937, 2809, 2631, 1125, 1099, 818, 765, 710

NMR(CDCl_3) δ 値：1.8-1.9(2H, m), 2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.9-3.1(2H, m),

5 3.48(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.6-4.4(4H, m), 4.5-4.7(1H, m),

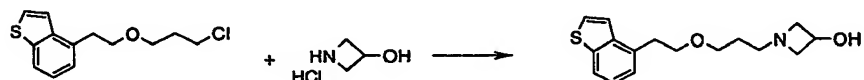
7.22(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.68(1H, d,

$J=1\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 1 1

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール

10 の製造



実施例 3 と同様にして、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール得た。

IR(neat) cm^{-1} ：3368, 2946, 2856, 1457, 1107, 759

15 NMR(CDCl_3) δ 値：1.60(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2.44(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.7-2.9(2H, m),

3.22(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.45(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.6(2H, m), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

4.3-4.5(1H, m), 7.19(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.28(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=6\text{Hz}$),

7.46(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=7\text{Hz}$)

実施例 1 2

20 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造



実施例 4 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩を得た。

25 IR(neat) cm^{-1} ：3302, 2966, 2877, 2594, 1412, 1108, 766

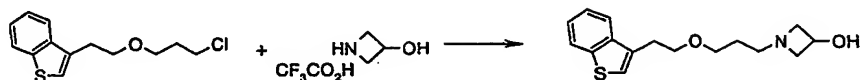
NMR(CDCl_3) δ 値：1.78(2H, qn, $J=6\text{Hz}$), 2.82(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.21(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.43(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.73(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.7-3.9(2H, m), 3.8-4.0(2H, m),

4.5-4.7(1H,m), 7.21(1H,d,J=7Hz), 7.30(1H,t,J=7Hz), 7.49(2H,s),
7.78(1H,d,J=7Hz)

実施例 1 3

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール
5 の製造



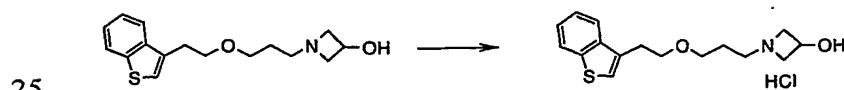
3-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 1.00g をジメチルス
ルホキシド 5mL に溶解し、この溶液に 3-アゼチジノール・トリフルオロ酢酸
塩 1.10g および炭酸カリウム 1.63g を加え、70℃で 2 時間攪拌した。冷却し
10 た後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整し、
水層を分取した。水層に酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液
で pH10 に調整し、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカ
ラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム: メタノール=30:1~10:1)で精
15 製し、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]プロピル}-3-
アゼチジノール 0.55g を得た。

IR(neat)cm⁻¹: 3368, 2942, 2845, 1427, 1191, 1109, 759

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.62(2H, qn, J=7Hz), 2.47(2H, t, J=7Hz), 2.7-2.9(2H, m),
3.11(2H, t, J=7Hz), 3.48(2H, t, J=6Hz), 3.5-3.7(2H, m), 3.74(2H, t, J=7Hz),
20 4.3-4.5(1H, m), 7.18(1H, s), 7.33(1H, dt, J=1, 7Hz), 7.39(1H, dt, J=1, 7Hz),
7.77(1H, dd, J=1, 7Hz), 7.86(1H, dd, J=1, 7Hz)

実施例 1 4

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール
ル・塩酸塩の製造



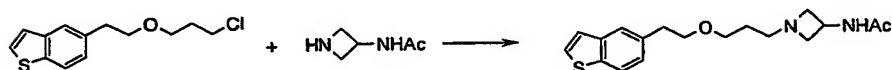
実施例 4 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)
エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3284, 2966, 2596, 1428, 1112, 1049, 765, 734

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.83(2H, qn, $J=6\text{Hz}$), 2.96(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.12(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.48(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.8-3.9(2H, m), 3.9-4.1(2H, m),
4.5-4.7(1H, m), 7.21(1H, s), 7.35(1H, dt, $J=1, 7\text{Hz}$), 7.40(1H, dt, $J=1, 7\text{Hz}$),
5 7.78(1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$), 7.86(1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$)

実施例 1 5

N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル)アセトアミドの製造



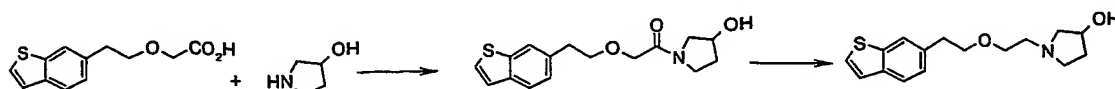
- 10 5-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 0.80g を N,N-ジメチルホルムアミド 8mL に溶解し、この溶液に N-(3-アゼチジニル)アセトアミド 1.20g を加え、90℃で 12 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカ
15 ラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=7:1)で精製し、淡黄色油状の N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル)アセトアミド 0.39g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3276, 2941, 2860, 1654, 1559, 1111, 756, 703

- 20 NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.59(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 1.97(3H, s), 2.42(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
2.7-2.9(2H, m), 2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.45(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-3.6(2H, m),
3.66(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.4-4.5(1H, m), 7.22(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 1 6

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造
25



(1) 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]酢酸 0.74g を塩化メチレン

7.4mL に溶解し、この溶液にトリエチルアミン 1.36mL およびイミダゾール 0.22g を加え、次いで、5℃に冷却後、塩化チオニル 0.24mL を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。−50℃に冷却後、反応混合物にトリエチルアミン 0.45mL および 3-ピロリジノール 0.32mL を加え、同温で 1 時間、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を分取した。有機層を 1mol/L 塩酸、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

10 IR(neat) cm^{-1} : 3386, 2942, 1636, 1106, 758

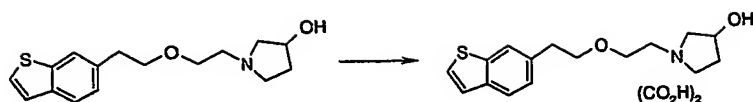
(2) 上記の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンをテトラヒドロフラン 7.4mL に溶解し、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 7.4mL を滴下し、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物にアセトン 10mL を加え、30 分間攪拌後、6mol/L 塩酸 1.5mL を加え、2 時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、水層を分取した。水層に酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH9.5 に調整後、有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1-20:1)で精製し、黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール 0.53g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3386, 2940, 2867, 1110, 820, 756

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.6-1.8(1H, m), 2.0-2.2(1H, m), 2.31(1H, dt, $J=7, 9\text{Hz}$), 2.53(1H, dd, $J=5, 10\text{Hz}$), 2.6-2.7(3H, m), 2.85(1H, dt, $J=5, 9\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.3(1H, m), 7.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73(1H, s)

実施例 17

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シユウ酸塩の製造



1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール
0.48g を酢酸エチル 2.0mL に溶解し、この溶液に、シュウ酸 0.15g を含む酢酸
エチル 2.8mL 溶液を加え、室温で 1 時間、さらに 5℃で 1 時間攪拌した。析
5 出晶を濾取し酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾ
チオフエン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩 0.42g を
得た。

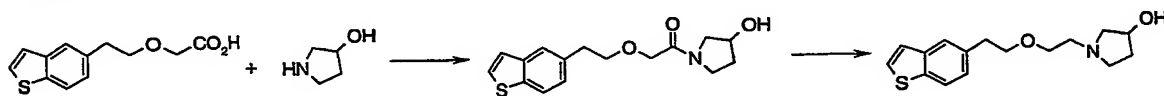
IR(KBr) cm^{-1} : 3384, 2862, 2687, 1717, 1636, 1400, 1200, 1114, 720

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.7-1.8(1H, m), 1.9-2.1(1H, m), 2.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

10 3.0-3.2(1H, m), 3.1-3.4(5H, m), 3.6-3.8(4H, m), 4.3-4.4(1H, m), 7.29(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.87(1H, s)

実施例 1 8

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの
製造



15

実施例 1 6 (1) と同様にして、2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]
1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-2.2(2H, m), 2.9-4.0(8H, m), 4.0-4.2(2H, m),

4.2-4.5(1H, m), 7.1-7.4(2H, m), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.69(1H, s),

20 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

次いで、実施例 1 6 (2) と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチ
オフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3386, 2941, 2864, 1438, 1112, 755, 702

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.5-2.0(1H, m), 2.0-2.9(7H, m), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

25 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.4(1H, m), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 1 9

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シ
 ュウ酸塩の製造



実施例 17 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)
 エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シユウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3347, 2943, 2687, 1719, 1404, 1119, 720

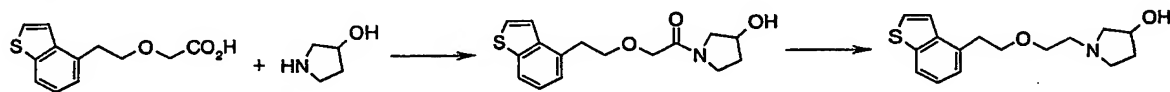
NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.7-2.2(2H, m), 2.9-3.8(6H, m), 2.94(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.68(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.2-4.5(1H, m), 7.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=5\text{Hz}$),

7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

10 実施例 20

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの
 製造



実施例 16 (1) と同様にして、油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)
 エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3374, 2944, 1637, 1107, 761

次いで、実施例 16 (2) と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチ
 オフェン-4-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3376, 2939, 2867, 1452, 1413, 1111, 760

20 NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-1.8(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.30(1H, dt, $J=6, 9\text{Hz}$),

2.53(1H, dd, $J=5, 10\text{Hz}$), 2.6-2.7(3H, m), 2.85(1H, dt, $J=5, 9\text{Hz}$),

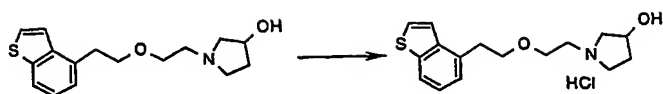
3.25(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.75(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.4(1H, m),

7.20(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.27(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=6\text{Hz}$),

7.75(1H, d, $J=7\text{Hz}$)

25 実施例 21

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩
 酸塩の製造



1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール
0.63g を酢酸エチル 5.0mL に溶解し、この溶液に 3.25mol/L 乾燥塩化水素-
酢酸エチル溶液 0.80mL を加え、室温で 1 時間、さらに 5℃ で 1 時間攪拌した
5 後、析出晶を濾取した。析出晶を酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、無色結晶
の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・
塩酸塩 0.43g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3229, 2872, 2625, 1451, 1413, 1119, 771

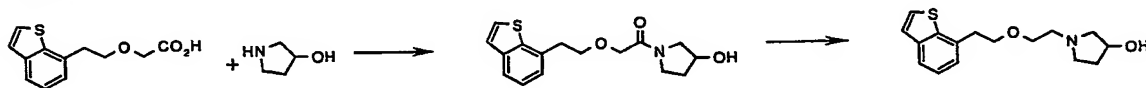
NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.7-2.2(2H, m), 2.9-3.6(6H, m), 3.22(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

10 3.74(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.3-4.4(1H, m), 7.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30(1H, t, $J=8\text{Hz}$),

7.61(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 2 2

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの
製造



15

実施例 1 6 (1) と同様にして、油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)
エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.8-2.0(2H, m), 3.1-3.3(3H, m), 3.3-3.6(3H, m),

3.8-4.0(2H, m), 4.0-4.2(2H, m), 4.3-4.5(1H, m), 7.23(1H, d, $J=7\text{Hz}$),

20 7.3-7.4(2H, m), 7.4-7.5(1H, m), 7.6-7.8(1H, m)

次いで、実施例 1 6 (2) と同様にして、無色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオ
フェン-7-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3385, 2941, 2867, 1459, 1395, 1106, 795, 754, 701

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-1.8(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.30(1H, dt, $J=7, 9\text{Hz}$),

25 2.52(1H, dd, $J=5, 10\text{Hz}$), 2.6-2.7(3H, m), 2.85(1H, dt, $J=5, 9\text{Hz}$),

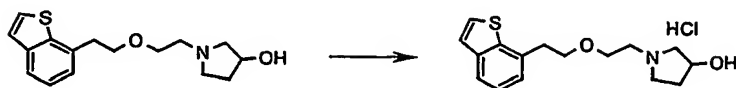
3.19(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.59(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.84(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.4(1H, m),

7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$),

7.69(1H,d,J=8Hz)

実施例 2 3

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩の製造



実施例 2 1 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3283, 2938, 2706, 1395, 1358, 1125, 810, 720

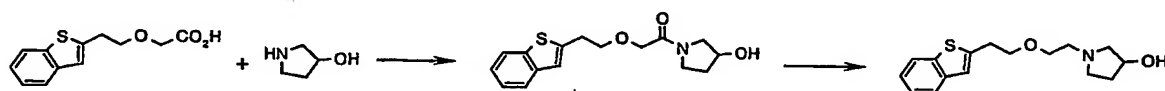
NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.7-2.2(2H,m), 2.8-3.7(6H,m), 3.12(2H,t,J=7Hz),

10 3.7-3.8(2H,m), 3.82(2H,t,J=7Hz), 4.3-4.4(1H,m), 7.29(1H,d,J=7Hz),

7.36(1H,t,J=7Hz), 7.49(1H,d,J=5Hz), 7.76(1H,d,J=5Hz), 7.77(1H,d,J=7Hz)

実施例 2 4

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造



実施例 1 6 (1) と同様にして、2-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.8-2.0(2H,m), 3.1-3.3(3H,m), 3.3-3.7(3H,m),

3.8-4.0(2H,m), 4.1-4.2(2H,m), 4.2-4.5(1H,m), 7.10(1H,s), 7.2-7.4(2H,m),

20 7.6-7.7(1H,m), 7.7-7.8(1H,m)

次いで、実施例 1 6 (2) と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3396, 2939, 1458, 1438, 1113, 747, 727

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-1.8(1H,m), 2.1-2.2(1H,m), 2.34(1H,dt,J=6,9Hz),

25 2.55(1H,dd,J=5,10Hz), 2.6-2.8(3H,m), 2.85(1H,dt,J=5,9Hz),

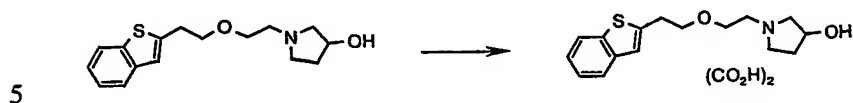
3.18(2H,dt,J=1,7Hz), 3.62(2H,t,J=6Hz), 3.77(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m),

7.07(1H,s), 7.26(1H,dt,J=1,8Hz), 7.31(1H,dt,J=1,8Hz),

7.67(1H,dd,J=1,8Hz),7.76(1H,dd,J=1,8Hz)

実施例 2 5

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造



実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3432,2871,1716,1436,1127,827,760,706

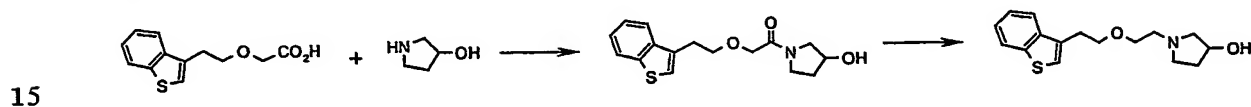
NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.7-1.8(1H,m),1.9-2.2(1H,m),3.0-3.4(8H,m),

10 3.73(4H,t,J=6Hz),4.2-4.4(1H,m),7.23(1H,s),7.28(1H,t,J=7Hz),

7.33(1H,t,J=7Hz),7.74(1H,d,J=7Hz),7.87(1H,d,J=7Hz)

実施例 2 6

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造



実施例 1 6 (1) と同様にして、油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.8-1.9(1H,m),1.9-2.0(1H,m),3.1-3.6(6H,m),

3.8-4.0(2H,m),4.09(1H,s),4.13(1H,s),4.3-4.5(1H,m),7.26(1H,s),

20 7.3-7.4(2H,m),7.77(1H,d,J=8Hz),7.85(1H,d,J=8Hz)

次いで、実施例 1 6 (2) と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3388,2934,1426,1112,761,733

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-1.8(1H,m),2.1-2.2(1H,m),2.33(1H,dt,J=6,9Hz),

25 2.56(1H,dd,J=5,10Hz),2.6-2.8(3H,m),2.87(1H,dt,J=5,9Hz),

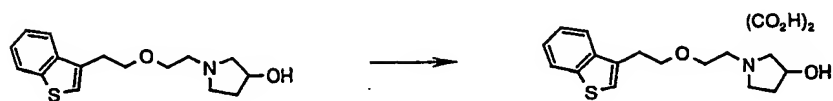
3.14(2H,dt,J=1,7Hz),3.61(2H,t,J=6Hz),3.80(2H,t,J=7Hz),4.3-4.4(1H,m),

7.20(1H,s),7.34(1H,dt,J=1,7Hz),7.38(1H,dt,J=1,7Hz),

7.77(1H,dd,J=1,7Hz),7.85(1H,dd,J=1,7Hz)

実施例 2 7

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シ
ュウ酸塩の製造



実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)
エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3363,2922,2691,1718,1636,1427,1404,1119,767,721

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.7-1.8(1H,m),2.0-2.2(1H,m),3.10(2H,t,J=7Hz),

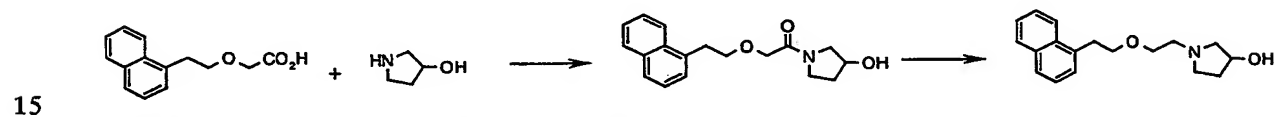
10 3.1-3.4(6H,m),3.72(2H,t,J=5Hz),3.78(2H,t,J=7Hz),4.3-4.4(1H,m),

7.37(1H,t,J=8Hz),7.42(1H,t,J=8Hz),7.51(1H,s),7.85(1H,d,J=8Hz),

7.98(1H,d,J=8Hz)

実施例 2 8

1-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造



実施例 1 6 (1) と同様にして、黄色油状の 2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]-1-(3-
ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3392,2946,1645,1133,800,779

20 次いで、実施例 1 6 (2) と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ナフチル)
エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3395,2944,1107,778

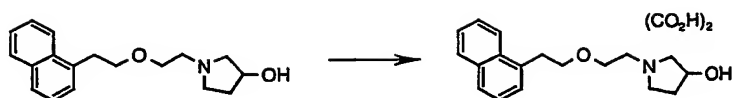
NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.5-1.9(1H,m),2.0-2.5(3H,m),2.5-3.0(4H,m),

3.37(2H,t,J=7Hz),3.59(2H,t,J=6Hz),3.80(2H,t,J=7Hz),4.2-4.4(1H,m),

7.4-7.6(4H,m),7.6-8.0(2H,m),8.0-8.2(1H,m)

25 実施例 2 9

1-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造



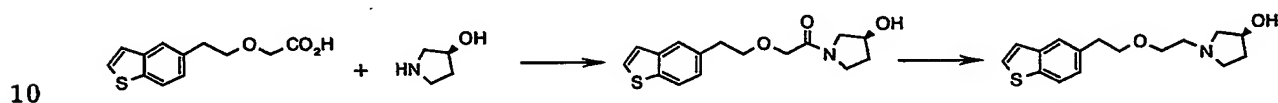
実施例 17 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3366, 1400, 1116, 780, 720

5 NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.6-2.3(2H, m), 2.7-3.5(8H, m), 3.5-3.9(4H, m), 4.2-4.5(1H, m), 7.4-7.6(4H, m), 7.7-8.0(2H, m), 8.0-8.2(1H, m)

実施例 30

(3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造



実施例 16 (1) と同様にして、淡黄色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

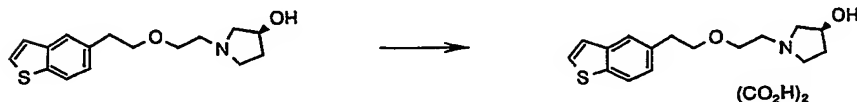
次いで、実施例 16 (2) と同様にして、淡黄色油状の (3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

15 IR(neat) cm^{-1} : 3386, 2936, 2867, 1438, 1111, 755, 702

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.5-2.0(1H, m), 2.0-3.0(5H, m), 2.66(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.4(1H, m), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

20 実施例 31

(3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造



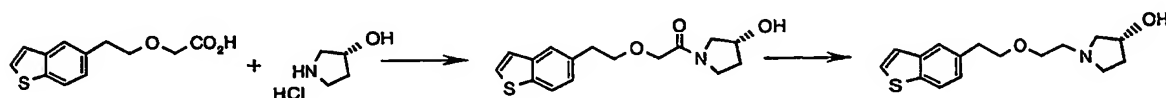
実施例 17 と同様にして、無色結晶の (3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3366, 2941, 2867, 2686, 1718, 1701, 1404, 1114, 720

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.5-2.2(2H,m), 2.8-3.5(8H,m), 3.70(4H,t,J=6Hz),
4.2-4.5(1H,m), 7.28(1H,d,J=8Hz), 7.40(1H,d,J=5Hz), 7.73(1H,d,J=5Hz),
7.76(1H,s), 7.91(1H,d,J=8Hz)

実施例 3 2

- 5 (3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造



実施例 1 6 (1) と同様にして、無色結晶の 2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]-1-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

- 10 IR(KBr) cm^{-1} : 3408, 2937, 1637, 1137, 1108, 812, 703

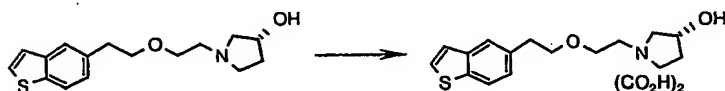
次いで、実施例 1 6 (2) と同様にして、淡黄色油状の (3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3373, 2940, 1438, 1111, 755, 702

- NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.5-2.0(1H,m), 2.0-3.0(5H,m), 2.68(2H,t,J=6Hz),
15 3.01(2H,t,J=7Hz), 3.59(2H,t,J=6Hz), 3.71(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m),
7.21(1H,d,J=8Hz), 7.28(1H,d,J=5Hz), 7.42(1H,d,J=5Hz), 7.67(1H,s),
7.79(1H,d,J=8Hz)

実施例 3 3

- 20 (3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造



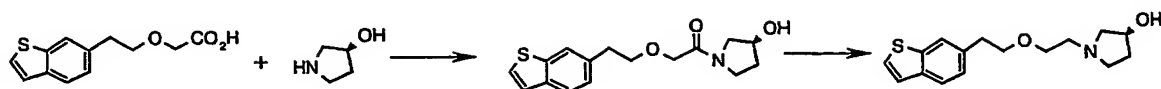
実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の (3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3318, 2870, 1718, 1114, 720

- 25 NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.5-2.2(2H,m), 2.8-3.5(8H,m), 3.70(4H,t,J=6Hz),
4.2-4.5(1H,m), 7.28(1H,d,J=8Hz), 7.40(1H,d,J=5Hz), 7.73(1H,d,J=5Hz),
7.76(1H,s), 7.91(1H,d,J=8Hz)

実施例 3 4

(3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造



- 5 実施例 1 6 (1) と同様にして、無色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]-1-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3385, 2944, 1637, 1133, 820, 699.

次いで、実施例 1 6 (2) と同様にして、無色油状の (3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

- 10 IR(neat) cm^{-1} : 3385, 2940, 2867, 1110, 820, 757

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.6-1.8(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.32(1H, dt, $J=6, 9\text{Hz}$),

2.54(1H, dd, $J=5, 10\text{Hz}$), 2.6-2.7(3H, m), 2.85(1H, dt, $J=5, 9\text{Hz}$),

3.01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.3(1H, m),

7.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

- 15 7.74(1H, s)

実施例 3 5

(3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造



- 20 実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の (3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3364, 2938, 2692, 1718, 1400, 1201, 1114, 720

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 1.7-1.8(1H, m), 1.9-2.1(1H, m), 2.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

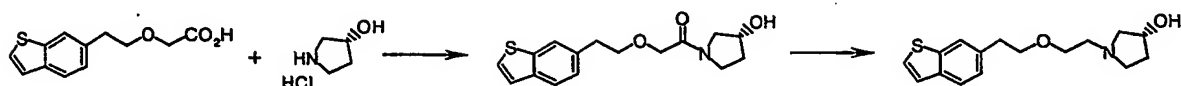
3.0-3.1(1H, m), 3.1-3.3(5H, m), 3.70(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.3(1H, m),

- 25 7.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.87(1H, s)

実施例 3 6

(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造



実施例 16 (1) と同様にして、油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]-1-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3386, 2940, 1637, 1107, 820, 758

次いで、実施例 16 (2) と同様にして、無色油状の(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3385, 2940, 2867, 1110, 820, 757

10 NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-1.8(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.32(1H, dt, $J=6, 9\text{Hz}$), 2.54(1H, dd, $J=5, 10\text{Hz}$), 2.6-2.7(3H, m), 2.85(1H, dt, $J=5, 9\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.3(1H, m), 7.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.74(1H, s)

15 実施例 37

(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造



20 実施例 17 と同様にして、無色結晶の(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

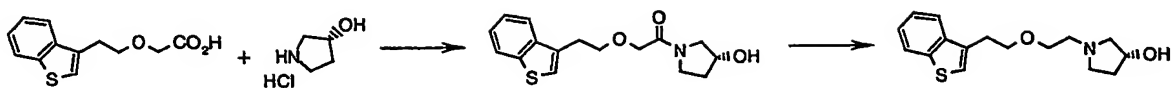
IR(KBr) cm^{-1} : 3364, 2938, 2688, 1718, 1400, 1201, 1114, 720

25 NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 値 : 1.7-1.8(1H, m), 1.9-2.1(1H, m), 2.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.1(1H, m), 3.1-3.3(5H, m), 3.70(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.3(1H, m), 7.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.87(1H, s)

実施例 38

(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール

ルの製造



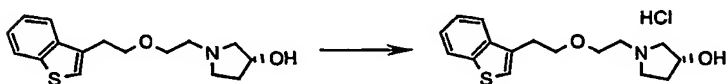
実施例 16 (1) と同様にして、2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]-1-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

- 5 NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.8-1.9(1H,m), 1.9-2.0(1H,m), 3.1-3.4(3H,m),
3.3-3.7(3H,m), 3.8-4.0(2H,m), 4.0-4.2(2H,m), 4.3-4.5(1H,m),
7.27(1/2H,s), 7.28(1/2H,s), 7.3-7.5(2H,m), 7.7-7.8(1H,m), 7.8-7.9(1H,m)
次いで、実施例 16 (2) と同様にして、黄色油状の(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

- 10 IR(neat)cm⁻¹ : 3386, 2942, 1458, 1429, 1113, 759, 733
NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.6-1.8(1H,m), 2.1-2.2(1H,m), 2.34(1H,dt,J=6,9Hz),
2.55(1H,dd,J=5,10Hz), 2.6-2.8(3H,m), 2.85(1H,dt,J=5,9Hz),
3.14(2H,t,J=7Hz), 3.61(2H,t,J=6Hz), 3.80(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m),
7.21(1H,s), 7.34(1H,dt,J=1,7Hz), 7.38(1H,dt,J=1,7Hz),
15 7.76(1H,dd,J=1,7Hz), 7.85(1H,dd,J=1,7Hz)

実施例 3 9

(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩の製造



- 20 (3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール 0.99g を酢酸エチル 5.0mL に溶解し、この溶液に 3.25mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 1.10mL を加え、室温で 1 時間攪拌後、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状の(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩 1.05g を得た。

- 25 IR(neat)cm⁻¹ : 3368, 2946, 1560, 1430, 1121, 765, 734
NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.9-2.1(1H,m), 2.1-2.3(1H,m), 2.8-3.0(2H,m),
3.1-3.2(4H,m), 3.29(1H,d,J=12Hz), 3.3-3.5(1H,m), 3.8-3.9(4H,m),

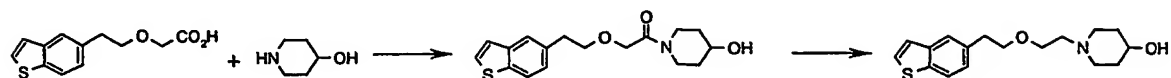
4.3-4.4(1H,m), 7.24(1H,s), 7.35(1H,t, J=8Hz), 7.40(1H,t, J=8Hz),

7.76(1H,d, J=8Hz), 7.86(1H,d, J=8Hz)

実施例 4 0

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノールの

5 製造



実施例 1 6 (1) と同様にして、油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-1-エタノンを得た。

次いで、実施例 1 6 (2) と同様にして、黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオ
10 フェン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノールを得た。

IR(neat)cm⁻¹ : 3386, 2939, 1110, 1071, 754, 701

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.5-2.3(6H,m), 2.5-3.0(2H,m), 2.56(2H,t, J=6Hz),

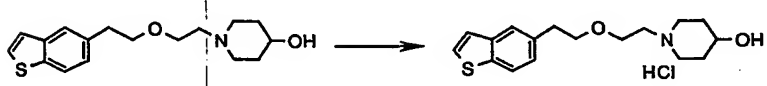
3.00(2H,t, J=7Hz), 3.5-3.9(1H,m), 3.58(2H,t, J=6Hz), 3.70(2H,t, J=7Hz),

7.19(1H,d, J=8Hz), 7.27(1H,d, J=5Hz), 7.41(1H,d, J=5Hz), 7.65(1H,s),

15 7.78(1H,d, J=8Hz)

実施例 4 1

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノール・塩
酸塩の製造



20 実施例 2 1 と同様にして、淡褐色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノール・塩酸塩を得た。

IR(KBr)cm⁻¹ : 3312, 2946, 2691, 1457, 1124, 1043, 769, 712

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.5-2.5(4H,m), 2.8-3.2(6H,m), 2.99(2H,t, J=6Hz),

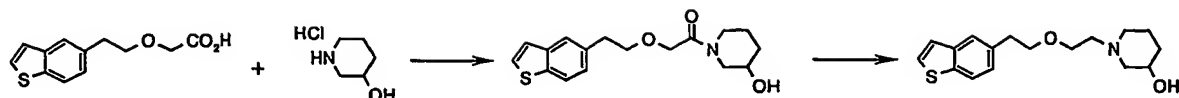
3.76(2H,t, J=6Hz), 3.8-4.2(3H,m), 7.19(1H,d, J=8Hz), 7.30(1H,d, J=5Hz),

25 7.44(1H,d, J=5Hz), 7.67(1H,s), 7.80(1H,d, J=8Hz)

実施例 4 2

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピペリジノールの

製造



実施例 16 (1) と同様にして、黄色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-1-エタノンを得た。

5 IR(neat) cm^{-1} : 3408, 2938, 1637, 1114, 704

次いで、実施例 16 (2) と同様にして、黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピペリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3387, 2937, 1438, 1109, 703

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.4-2.0(4H, m), 2.0-2.7(6H, m), 2.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

10 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.6-3.9(1H, m), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

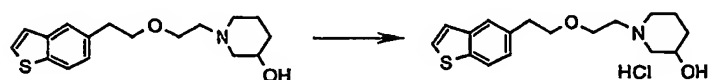
7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s),

7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 4 3

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピペリジノール・塩

15 酸塩の製造



実施例 21 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピペリジノール・塩酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3260, 2949, 2638, 1433, 1129, 1045, 702, 668

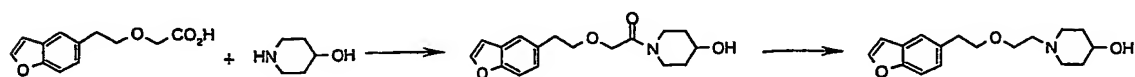
20 NMR(CDCl_3) δ 値: 1.5-2.0(4H, m), 2.1-2.8(2H, m), 2.99(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.1-3.6(4H, m), 3.76(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.8-4.1(3H, m), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.30(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 4 4

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノールの製造



25

実施例 16 (1) と同様にして、2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]-1-(4-

ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-1-エタノンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3406, 2931, 1636, 1110, 771, 740

次いで、実施例 16 (2) と同様にして、無色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノールを得た。

5 IR(neat) cm^{-1} : 3359, 2939, 1468, 1111, 1073, 882, 768, 739

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.5-2.3(6H, m), 2.5-3.0(2H, m), 2.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

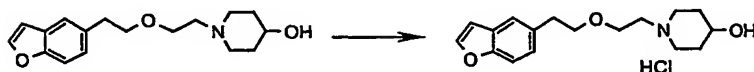
2.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.8(1H, m), 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

6.71(1H, dd, $J=1, 2\text{Hz}$), 7.13(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.42(1H, dd, $J=1, 2$), 7.55(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

10 実施例 4 5

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノール・塩酸塩の製造



15 実施例 21 と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノール・塩酸塩を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3366, 2938, 2638, 1458, 1126, 776, 742

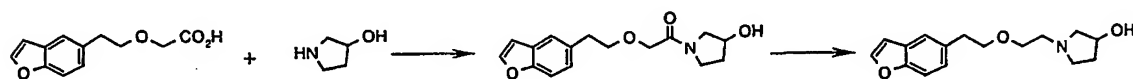
NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-2.4(4H, m), 2.8-3.2(8H, m), 3.71(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.7-4.1(3H, m), 6.72(1H, dd, $J=1, 2\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$),

7.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=1, 2$), 7.60(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

20 実施例 4 6

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造



(1) 2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]酢酸 1.28g をテトラヒドロフラン 13.0mL に溶解し、5℃に冷却後、1,1'-カルボニルジイミダゾール 1.41g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に、トリエチルアミン 1.22mL および 3-ピロリジノール 0.72mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整し、有機層を分取した。有

機層を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで減圧下に溶媒を留去し、無色油状の 2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノン 1.39g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3398, 2943, 1637, 1467, 1128, 1030, 771, 741

- 5 (2) 2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノン 1.39g をテトラヒドロフラン 14.0mL に溶解し、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 14.4mL を滴下し、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に 6mol/L 塩酸 8.0mL を加え、1 時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、
- 10 2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整後、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1-10:1)で精製し、無色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール 0.96g を得た。

15 IR(neat) cm^{-1} : 3386, 2941, 1468, 1261, 1110, 1030, 882, 769, 738

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.5-2.0(1H, m), 1.9-3.0(5H, m), 2.68(2H, t, J=6Hz), 2.98(2H, t, J=7Hz), 3.58(2H, t, J=6Hz), 3.70(2H, t, J=7Hz), 4.2-4.4(1H, m), 6.71(1H, dd, J=1, 2Hz), 7.14(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.4-7.5(1H, m), 7.59(1H, d, J=2Hz)

20 実施例 4 7

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造



- 実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。
- 25

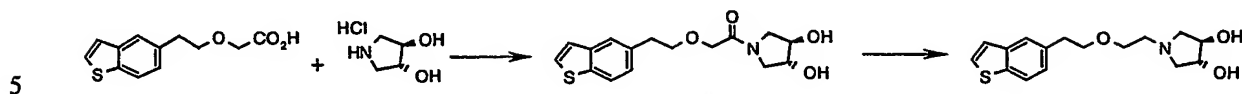
IR(KBr) cm^{-1} : 3418, 2945, 2698, 1715, 1197, 1111, 720

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 1.6-2.3(2H, m), 2.92(2H, t, J=7Hz), 3.0-3.5(6H, m), 3.5-3.8(4H, m), 4.2-4.5(1H, m), 6.89(1H, dd, J=1, 2Hz), 7.19(1H, dd, J=1, 8Hz),

7.50(1H,d,J=8Hz),7.5-7.6(1H,m),7.94(1H,d,J=2Hz)

実施例 4 8

(3R*,4R*)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール
の製造



実施例 4 6 (1) と同様にして、黄色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-[(3R*,4R*)-3,4-ジヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

IR(neat)cm⁻¹ : 3370,2935,2874,1636,1131,756,701

10 次いで、実施例 4 6 (2) と同様にして、黄色油状の (3R*,4R*)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオールを得た。

IR(neat)cm⁻¹ : 3386,2938,2866,1438,1113,756,703

NMR(CDCl₃) δ 値 : 2.5-3.0(5H,m),3.00(2H,t,J=7Hz),3.2-3.7(1H,m),

3.56(2H,t,J=6Hz),3.71(2H,t,J=7Hz),3.9-4.4(2H,m),7.20(1H,d,J=8Hz),

15 7.28(1H,d,J=5Hz),7.43(1H,d,J=5Hz),7.66(1H,s),7.80(1H,d,J=8Hz)

実施例 4 9

(3R*,4R*)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール・シュウ酸塩の製造



20 実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の (3R*,4R*)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr)cm⁻¹ : 3309,2929,1718,1617,1199,1104,702

NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 2.8-3.2(6H,m),3.2-3.8(6H,m),4.1-4.4(2H,m),

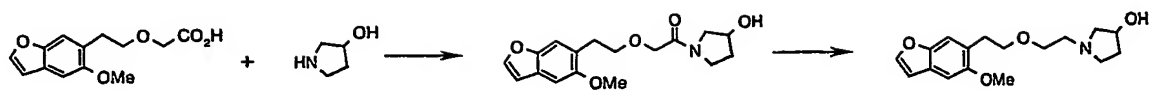
7.26(1H,d,J=8Hz),7.39(1H,d,J=5Hz),7.72(1H,d,J=5Hz),7.75(1H,s),

25 7.90(1H,d,J=8Hz)

実施例 5 0

1-{2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノ

ールの製造



実施例 46 (1) と同様にして、無色油状の 2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

5 IR(neat) cm^{-1} : 3394, 2941, 1637, 1465, 1197, 1131, 1015, 841, 759

次いで、実施例 46 (2) と同様にして、無色油状の 1-{2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3386, 2940, 1466, 1430, 1198, 1131, 1015, 837, 762

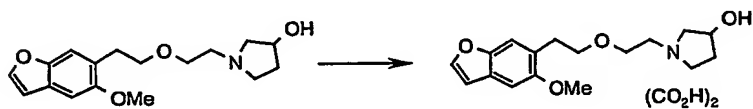
NMR(CDCl_3) δ 値: 1.5-2.4(3H, m), 2.5-3.0(5H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

10 3.59(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.85(3H, s), 4.2-4.4(1H, m),

6.68(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.99(1H, s), 7.34(1H, s), 7.54(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 51

1-{2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造



15

実施例 17 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3396, 2942, 2691, 1718, 1636, 1465, 1198, 1130, 720

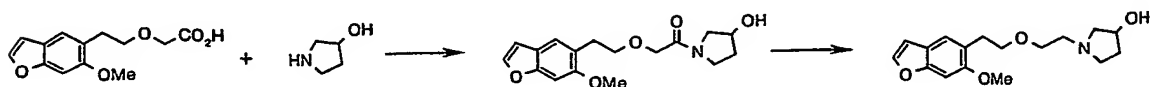
NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 1.7-2.3(2H, m), 2.8-3.6(6H, m), 2.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

20 3.5-3.9(4H, m), 3.83(3H, s), 4.2-4.5(1H, m), 6.86(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.17(1H, s),

7.43(1H, s), 7.88(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 52

1-{2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造



25

実施例 46 (1) と同様にして、無色油状の 2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラ

ン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3381, 2944, 1638, 1475, 1201, 1125, 1011, 758

次いで、実施例 46 (2) と同様にして、無色油状の 1-{2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

5 IR(neat) cm^{-1} : 3398, 2938, 1475, 1202, 1094, 757, 730

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.5-2.4(3H, m), 2.5-3.0(5H, m), 2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

3.59(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.86(3H, s), 4.2-4.4(1H, m),

6.65(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.00(1H, s), 7.35(1H, s), 7.50(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 5 3

10 1-{2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩の製造



実施例 21 と同様にして、無色油状の 1-{2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩を得た。

15 IR(neat) cm^{-1} : 3377, 2938, 2694, 1475, 1202, 1124, 1093, 1011

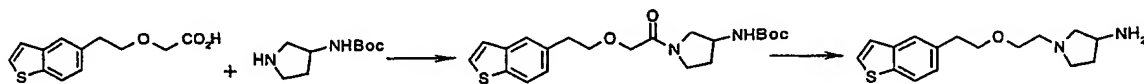
NMR(CDCl_3) δ 値: 1.7-2.2(2H, m), 2.8-3.6(6H, m), 2.96(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.5-4.2(4H, m), 3.86(3H, s), 4.3-4.6(1H, m), 6.6-6.7(1H, m), 7.01(1H, s),

7.34(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 5 4

20 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミンの製造



(1) 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸 1.00g をテトラヒドロフラン 10.0mL に溶解し、5℃に冷却後、1,1'-カルボニルジイミダゾール 1.03g を加え、室温で 1 時間攪拌した。5℃に冷却後、反応混合物にトリエチルアミン 0.88mL および tert-ブチル=3-ピロリジニルカルバメート 1.18g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸

で pH4 に調整した後、有機層を分取した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状の tert-ブチル=1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]アセチル}-3-ピロリジニルカルバメート 2.00g を得た。

- 5 (2) 上記の tert-ブチル=1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]アセチル}-3-ピロリジニルカルバメート 2.00g をテトラヒドロフラン 2.0mL に溶解し、5℃に冷却後、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 10.6mL を滴下し、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に 6mol/L 塩酸 3.5mL を加え、3 時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整した後、
 10 有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1~15:1)で精製し、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン 1.01g を得た。
 15

IR(neat)cm⁻¹: 3358, 2938, 2861, 1438, 1112, 1052, 755, 703

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.2-1.7(1H, m), 1.9-3.0(7H, m), 2.01(2H, s),

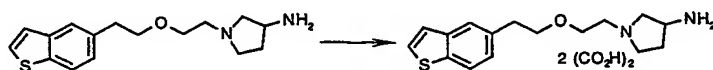
3.00(2H, t, J=7Hz), 3.3-3.7(1H, m), 3.57(2H, t, J=6Hz), 3.71(2H, t, J=7Hz),

7.20(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.41(1H, d, J=5Hz), 7.66(1H, s),

20 7.78(1H, d, J=8Hz)

実施例 5 5

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン・ニシュウ酸塩



- 25 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン 0.71g を酢酸エチル 3.0mL に溶解し、この溶液に、シュウ酸 0.44g を含む酢酸エチル 4.0mL 溶液を加え、室温で 1 時間、さらに 5℃で 1 時間攪拌した。析出品を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベン

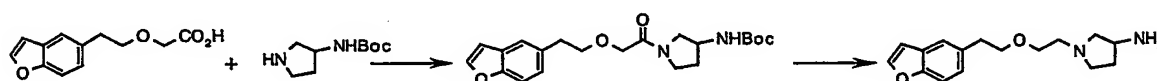
ゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン・ニシュウ酸塩
1.03g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 2938, 1406, 1279, 1115, 720

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.7-2.5(2H, m), 2.8-3.5(8H, m), 3.5-4.0(5H, m),
5 7.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.75(1H, s),
7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 5 6

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミンの製造



10 実施例 5 4 (1) と同様にして、tert-ブチル=1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]アセチル}-3-ピロリジニルカルバメートを得た。

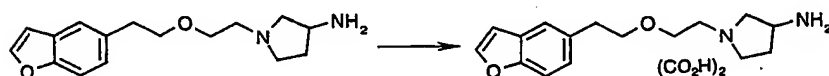
次いで、実施例 5 4 (2) と同様にして、黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3356, 2938, 1467, 1261, 1111, 1030, 882, 769, 740

15 NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.2-1.7(1H, m), 2.02(2H, s), 2.1-3.0(7H, m),
2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.3-3.7(1H, m), 3.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
6.71(1H, dd, $J=1, 2\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=1, 7\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=7\text{Hz}$),
7.4-7.5(1H, m), 7.59(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 5 7

20 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン・シュウ酸塩の製造



実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン・シュウ酸塩を得た。

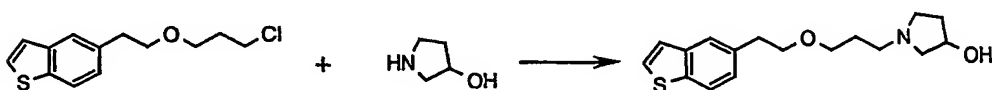
25 IR(KBr) cm^{-1} : 3408, 2952, 1615, 1311, 1127, 769

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.5-1.9(1H, m), 1.8-2.4(1H, m), 2.1-3.0(6H, m),
2.89(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-3.8(5H, m), 6.89(1H, dd, $J=1, 2\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.50(1H,d,J=8Hz),7.4-7.6(1H,m),7.94(1H,d,J=2Hz)

実施例 5 8

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノールの製造



5-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 1.20g を N,N-ジメチルホルムアミド 12mL に溶解し、この溶液に 3-ピロリジノール 0.82g および炭酸カリウム 1.30g を加え、85℃で 2.5 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=20:1-10:1)で精製し、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール 0.78g を得た。

IR(neat)cm⁻¹: 3386,2943,1438,1106,1052,755,701

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.5-2.0(3H,m),2.0-3.0(7H,m),2.98(2H,t,J=7Hz),3.49(2H,t,J=6Hz),3.67(2H,t,J=7Hz),4.2-4.4(1H,m),7.1-7.3(2H,m),7.41(1H,d,J=6Hz),7.66(1H,s),7.78(1H,d,J=8Hz)

実施例 5 9

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸塩の製造



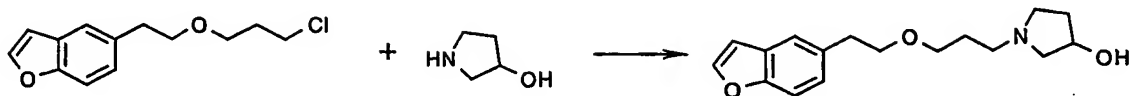
実施例 2 1 と同様にして、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸塩を得た。

IR(KBr)cm⁻¹: 3368,2937,2695,1438,1108,821,764,708

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.8-2.3(4H,m),2.3-3.6(6H,m),2.96(2H,t,J=6Hz),3.50(2H,t,J=6Hz),3.68(2H,t,J=7Hz),4.3-4.7(1H,m),7.21(1H,d,J=8Hz),7.30(1H,d,J=5Hz),7.43(1H,d,J=5Hz),7.67(1H,s),7.80(1H,d,J=8Hz)

実施例 6 0

1-{3-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノールの製造



実施例 5 8 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3386, 2942, 1467, 1261, 1108, 1030, 883, 740

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.5-2.0(3H, m), 2.0-3.0(7H, m), 2.95(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

3.49(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.65(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.4(1H, m), 6.71(1H, dd, $J=1, 2\text{Hz}$),

7.14(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.3-7.5(2H, m), 7.58(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

10 実施例 6 1

1-{3-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸塩の製造



実施例 3 9 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸塩を得た。

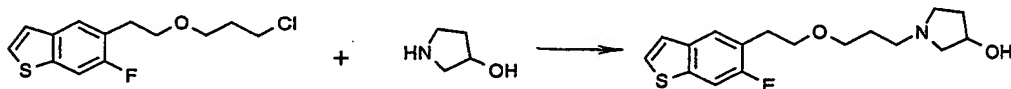
IR(neat) cm^{-1} : 3339, 2941, 2605, 1468, 1262, 1110, 773, 742

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-2.4(4H, m), 2.4-4.0(12H, m), 4.4-4.8(1H, m),

6.72(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.3-7.6(2H, m), 7.59(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 6 2

20 1-{3-[2-(6-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノールの製造



実施例 5 8 と同様にして、黄色油状の 1-{3-[2-(6-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノールを得た。

25 IR(neat) cm^{-1} : 3422, 2952, 1458, 1257, 1106, 838, 747, 711

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.5-3.0(10H,m), 3.00(2H,t,J=7Hz), 3.4-3.6(2H,m),
3.68(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m), 7.23(1H,d,J=5Hz), 7.36(1H,d,J=5Hz),
7.51(1H,d,J=10Hz), 7.66(1H,d,J=7Hz)

実施例 6 3

- 5 1-{3-[2-(6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸塩の製造

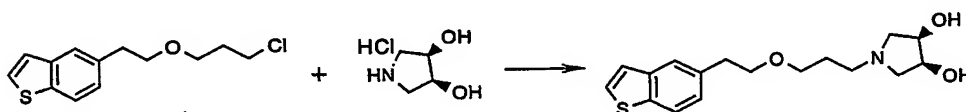


実施例 3 9 と同様にして、黄色油状の 1-{3-[2-(6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸塩を得た。

- 10 IR(neat)cm⁻¹ : 3377, 2954, 2702, 1458, 1257, 1107, 750, 712
NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.8-2.3(4H,m), 2.8-3.6(8H,m), 3.53(2H,t,J=6Hz),
3.69(2H,t,J=7Hz), 4.3-4.4(1H,m), 7.27(1H,d,J=5Hz), 7.39(1H,d,J=5Hz),
7.52(1H,d,J=10Hz), 7.67(1H,d,J=7Hz)

実施例 6 4

- 15 (3R,4S)-1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3,4-ピロリジンジオールの製造



実施例 5 8 と同様にして、無色油状の(3R,4S)-1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3,4-ピロリジンジオールを得た。

- 20 IR(neat)cm⁻¹ : 3387, 2940, 1438, 1159, 1108, 1051, 703
NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.5-1.9(2H,m), 2.4-2.8(6H,m), 2.98(2H,t,J=7Hz),
3.47(2H,t,J=6Hz), 3.67(2H,t,J=7Hz), 4.1-4.3(2H,m), 7.20(1H,dd,J=1,8Hz),
7.27(1H,d,J=5Hz), 7.42(1H,d,J=5Hz), 7.65(1H,d,J=1Hz), 7.79(1H,d,J=8Hz)

実施例 6 5

- 25 (3R,4S)-1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3,4-ピロリジンジオール・塩酸塩の製造



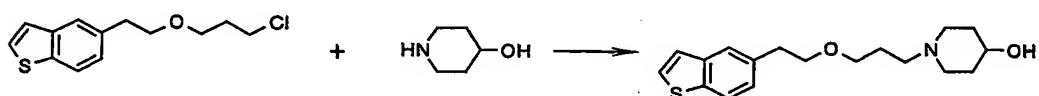
実施例 2 1 と同様にして、無色結晶の (3R,4S)-1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3,4-ピロリジンジオール・塩酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3381, 2871, 2602, 1120, 808, 768, 718

5 NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.8-2.0(2H, m), 2.8-3.8(12H, m), 3.9-4.3(2H, m), 7.25(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 6 6

10 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-4-ピペリジノールの製造



実施例 5 8 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-4-ピペリジノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3385, 2935, 1438, 1364, 1111, 755, 701

15 NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.4-2.2(8H, m), 2.1-2.5(2H, m), 2.5-3.0(2H, m), 2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.48(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.5-3.8(1H, m), 3.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.1-7.3(2H, m), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 6 7

20 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-4-ピペリジノール・シュウ酸塩の製造



実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-4-ピペリジノール・シュウ酸塩を得た。

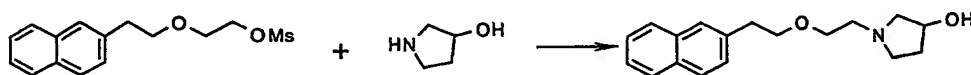
IR(KBr) cm^{-1} : 3420, 2866, 1718, 1616, 1190, 1120, 705

25 NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.5-2.0(6H, m), 2.8-3.1(8H, m), 3.4-3.8(1H, m),

3.44(2H,t,J=6Hz),3.64(2H,t,J=6Hz),7.24(1H,d,J=8Hz),7.40(1H,d,J=5Hz),
7.6-7.8(2H,m),7.91(1H,d,J=8Hz)

実施例 6 8

1-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造



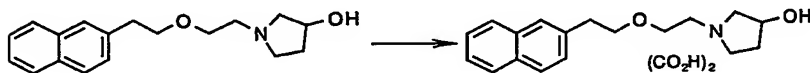
2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル=メタンスルホネート 0.80g を N,N-ジメチルホルムアミド 8mL に溶解し、この溶液に 3-ピロリジノール 0.45mL および炭酸カリウム 0.75g を加え、90℃で 2 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=8:1-5:1)で精製し、無色油状の 1-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール 0.51g を得た。

IR(neat)cm⁻¹: 3422,2938,1112,820,749

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.5-1.9(1H,m),2.0-2.5(3H,m),2.5-3.0(4H,m),
3.05(2H,t,J=7Hz),3.59(2H,t,J=6Hz),3.75(2H,t,J=7Hz),4.2-4.4(1H,m),
7.2-7.6(4H,m),7.6-8.0(3H,m)

実施例 6 9

1-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造



実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

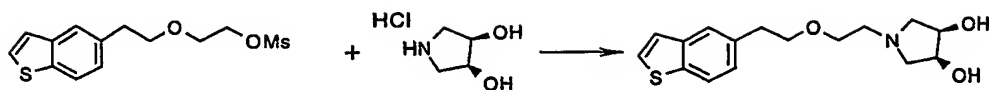
IR(KBr)cm⁻¹: 3366,2945,1405,1113,820,720

NMR(DMSO-d₆) δ 値: 1.6-2.3(2H,m),2.7-3.5(8H,m),3.5-3.9(4H,m),
4.2-4.5(1H,m),7.4-7.6(3H,m),7.7-8.0(4H,m)

実施例 7 0

(3R,4S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジ

ンジオールの製造



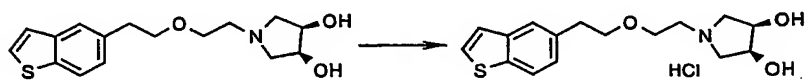
- 2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ] エチル=メタンスルホネート 2.50g を N,N-ジメチルホルムアミド 25mL に溶解し、この溶液に (3R,4S)-3,4-
 5 ピロリジンジオール・塩酸塩 1.40g およびトリエチルアミン 4.70mL を加え、
 90℃で 1 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、
 2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整し、有機層を分取した。
 有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
 減圧下に溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=8:1-5:1)で精製し、黄色油状の (3R,4S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチ
 10 オフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール 0.84g を得た。

IR(neat)cm⁻¹ : 3390, 2940, 1438, 1111, 1050, 703

NMR(CDCl₃) δ 値 : 2.5-3.0(6H, m), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.55(2H, t, J=6Hz),
 3.70(2H, t, J=7Hz), 4.0-4.3(2H, m), 7.21(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz),
 15 7.43(1H, d, J=5Hz), 7.66(1H, d, J=1Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz)

実施例 7 1

(3R,4S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジン
 ジオール・塩酸塩の製造



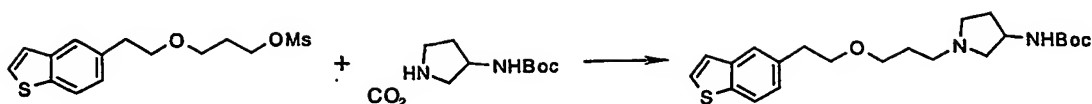
- 20 実施例 2 1 と同様にして、無色結晶の (3R,4S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-
 5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール・塩酸塩を得た。

IR(KBr)cm⁻¹ : 3194, 2854, 1365, 1348, 1130, 1111, 820, 712

NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 2.8-4.0(12H, m), 3.9-4.3(2H, m), 7.2-7.5(2H, m),
 7.7-8.2(3H, m)

25 実施例 7 2

tert-ブチル=1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロ
 リジニルカルバメートの製造

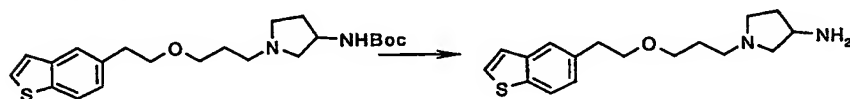


3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル=メタンスルホネート
0.70g を N,N-ジメチルホルムアミド 7mL に溶解し、この溶液に tert-ブチル
=3-ピロリジニルカルバメート・炭酸塩 1.03g およびトリエチルアミン 1.86mL
5 を加え、90℃で 2 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エ
チルを加え、6mol/L 塩酸で pH10 に調整し、有機層を分取した。有機層を水
および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、
減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の tert-ブチル=1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン
-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニルカルバメート 1.12g を得た。

10 NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.2-1.9(3H,m), 1.44(9H,s), 1.9-3.0(7H,m),
2.99(2H,t,J=7Hz), 3.49(2H,t,J=6Hz), 3.67(2H,t,J=7Hz), 4.0-4.3(1H,m),
7.19(1H,d,J=8Hz), 7.27(1H,d,J=5Hz), 7.42(1H,d,J=5Hz), 7.66(1H,s),
7.79(1H,d,J=8Hz)

実施例 7 3

15 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミ
ンの製造



tert-ブチル=1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロ
リジニルカルバメート 1.12g を酢酸エチル 7.0mL に溶解し、この溶液に
20 6mol/L 塩酸 1.86mL を加え、1 時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に
水および酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整
し、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸
マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグ
ラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1-20:1)で精製し、淡黄色油状
25 の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミ
ン 0.38g を得た。

IR(neat)cm⁻¹ : 3357, 2937, 2861, 2796, 1146, 1108, 755, 701

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.2-1.9(4H,m), 1.9-2.8(7H,m), 2.97(2H,t,J=7Hz),
 3.48(2H,t,J=6Hz), 3.66(2H,t,J=7Hz), 7.19(1H,d,J=8Hz),
 7.23(1H,d,J=5Hz), 7.39(1H,d,J=5Hz), 7.64(1H,s), 7.77(1H,d,J=8Hz)

実施例 7 4

- 5 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミン・シュウ酸塩の製造

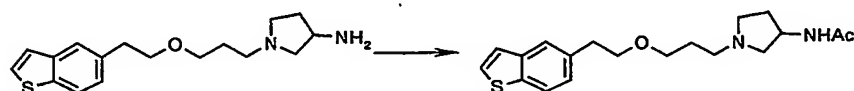


実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミン・シュウ酸塩を得た。

- 10 IR(KBr)cm⁻¹ : 3390, 2871, 1614, 1310, 1122, 766
 NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 1.5-1.9(2H,m), 1.9-2.9(8H,m), 2.92(2H,t,J=7Hz),
 3.3-3.7(1H,m), 3.43(2H,t,J=6Hz), 3.62(2H,t,J=7Hz), 7.25(1H,d,J=8Hz),
 7.39(1H,d,J=5Hz), 7.72(1H,d,J=5Hz), 7.73(1H,s), 7.90(1H,d,J=8Hz)

実施例 7 5

- 15 N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)アセトアミドの製造



- 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミン 0.50g を塩化メチレン 5mL に溶解し、-60℃に冷却後、この溶液にトリエチルアミン 0.27mL およびアセチルクロリド 0.14mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=50:1-10:1)で精製し、黄色油状の N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)アセトアミド 0.55g を得た。

IR(neat)cm⁻¹ : 3292, 2946, 1654, 1560, 1110, 757, 702

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.5-1.7(1H,m), 1.7-1.8(2H,m), 1.94(3H,s),

2.13(1H,q,J=9Hz),2.2-2.3(1H,m),2.4-2.5(3H,m),2.59(1H,dd,J=2,10Hz),
 2.86(1H,dt,J=4,9Hz),2.99(2H,t,J=7Hz),3.49(2H,t,J=6Hz),
 3.67(2H,t,J=7Hz),4.3-4.5(1H,m),5.8-5.9(1H,m),7.22(1H,dd,J=1,8Hz),
 7.28(1H,d,J=5Hz),7.42(1H,d,J=5Hz),7.67(1H,d,J=1Hz),7.79(1H,d,J=8Hz)

5 実施例 7 6

N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)アセトアミド・塩酸塩の製造



10 実施例 2 1 と同様にして、淡褐色結晶の N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)アセトアミド・塩酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3422,2868,2475,1664,1542,1343,1117,711

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.9-2.1(3H,m),2.05(3H,s),2.3-2.4(1H,m),2.4-2.5(1H,m),
 2.6-2.7(1H,m),2.8-2.9(2H,m),2.97(2H,t,J=6Hz),3.4-3.5(1H,m),
 3.51(2H,t,J=6Hz),3.6-3.7(1H,m),3.70(2H,t,J=6Hz),4.6-4.8(1H,m),
 15 7.22(1H,dd,J=1,8Hz),7.31(1H,d,J=5Hz),7.46(1H,d,J=5Hz),7.67(1H,s),
 7.81(1H,d,J=8Hz)

実施例 7 7

N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)メタンスルホンアミド製造



20 実施例 7 5 と同様にして、黄色油状の N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)メタンスルホンアミドを得た。

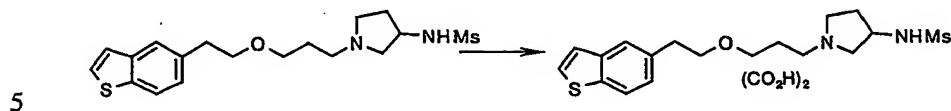
IR(neat) cm^{-1} : 3270,2927,2856,1320,1148,1110,756

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-1.8(3H,m),2.1-2.3(2H,m),2.44(2H,t,J=7Hz),
 25 2.50(1H,dd,J=6,10Hz),2.60(1H,dd,J=3,10Hz),2.77(1H,dt,J=4,9Hz),
 2.94(3H,s),2.99(2H,t,J=7Hz),3.48(2H,t,J=6Hz),3.68(2H,t,J=7Hz),
 3.9-4.0(1H,m),4.6-4.8(1H,m),7.22(1H,dd,J=1,8Hz),7.28(1H,d,J=5Hz),

7.42(1H,d,J=5Hz),7.67(1H,d,J=1Hz),7.79(1H,d,J=8Hz)

実施例 7 8

N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)メタンスルホンアミド・シュウ酸塩の製造



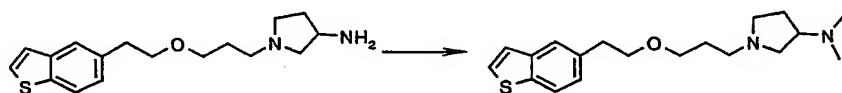
実施例 1 7 と同様にして、無色結晶の N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)メタンスルホンアミド・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3250,2868,1718,1314,1165,1119,707

10 NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.8-2.0(3H,m),2.2-2.3(1H,m),2.93(2H,t,J=7Hz),
2.97(3H,s),3.0-3.1(3H,m),3.1-3.2(1H,m),3.2-3.3(1H,m),3.4-3.5(1H,m),
3.45(2H,t,J=6Hz),3.63(2H,t,J=7Hz),4.0-4.1(1H,m),7.26(1H,dd,J=1,8Hz),
7.40(1H,d,J=5Hz),7.4-7.6(1H,m),7.72(1H,d,J=5Hz),7.74(1H,d,J=1Hz),
7.90(1H,d,J=8Hz)

15 実施例 7 9

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-N,N-ジメチル-3-ピロリジンアミンの製造



1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミン 0.43g をメタノール 8.6mL に溶解し、5℃に冷却後、この溶液に 37%ホルマリン 0.35mL および水素化ホウ素ナトリウム 0.09g を加え、室温で 17 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に 2mol/L 塩酸 2.6mL を加え、室温で 30 分間攪拌した後、水および酢酸エチルを加え、水層を分取した。水層に酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH9.5 に調整し、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=50:1-10:1)で精製し、黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-

20

25

イル)エトキシ]プロピル}-N,N-ジメチル-3-ピロリジンアミン 0.39g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2945, 2862, 2786, 1458, 1111, 700

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-1.8(3H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.20(6H, s), 2.2-2.3(1H, m),

2.3-2.5(2H, m), 2.50(1H, dt, $J=8, 12\text{Hz}$), 2.7-2.8(2H, m), 2.8-2.9(1H, m),

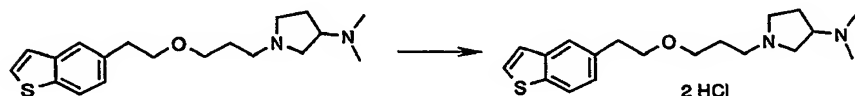
5 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.49(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

7.22(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$),

7.67(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 8 0

10 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-N,N-ジメチル-3-ピロリジンアミン・二塩酸塩の製造



15 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-N,N-ジメチル-3-ピロリジンアミン 0.39g を酢酸エチル 4.0mL に溶解し、この溶液に 3.25mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 0.80mL を加え、室温で 1 時間、さらに 5℃ で 1 時間攪拌した。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-N,N-ジメチル-3-ピロリジンアミン・二塩酸塩 0.32g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 2936, 1437, 1101, 701

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.9-2.1(2H, m), 2.4-2.6(2H, m), 2.84(6H, s),

20 2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.1-3.2(2H, m), 3.4-3.9(4H, m), 3.54(2H, t, $J=5\text{Hz}$),

3.72(2H, dt, $J=3, 7\text{Hz}$), 4.2-4.3(1H, m), 7.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=5\text{Hz}$),

7.43(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.71(1H, s), 7.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 8 1

25 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・1/2 フマル酸塩の製造



1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール

5.00g をエタノール 10.0mL に溶解し、70℃ に加熱後、この溶液に、フマル酸 0.99g を加え、30 分間攪拌した。この溶液に酢酸エチル 30.0mL を滴下し、60℃ で 15 分間攪拌し、1 時間かけて 5℃ に冷却後同温で 1 時間攪拌した。析出晶を濾取し酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオ

5 フェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・1/2 フマル酸塩 5.83g を得た。

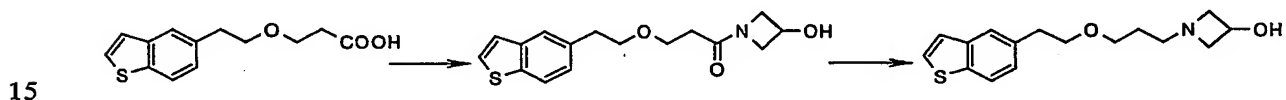
IR(KBr) cm^{-1} : 3258, 2936, 2862, 1578, 1360, 1114, 1109, 707, 665

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.5-1.6(2H, m), 2.60(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.9-3.1(2H, m), 3.39(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.60(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.6-3.8(2H, m),

10 4.1-4.3(1H, m), 6.50(1H, s), 7.25(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 8 2

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールの製造



(1) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸 5.00g をトルエン 12.5mL に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミド 0.1mL を添加後、15℃ で塩化チオニル 1.68mL を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を、3-ヒドロキシアゼチジン・1/2 酒石酸塩 4.44g および水酸化ナトリウム 3.76g

20 の水 25mL 溶液に 10℃ で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を希塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:アセトン=3:1-1:1)で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化し、無色結晶の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-

25 5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-プロパノン 5.48g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3316, 2875, 1610, 1481, 1112, 992, 706

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.2-2.4(2H, m), 2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.6-3.8(5H, m),

3.8-4.0(1H,m),4.1-4.3(2H,m),4.4-4.4(1H,m),7.20(1H,dd,J=1,8Hz),

7.28(1H,dd,J=1,5Hz),7.41(1H,d,J=5Hz),7.6-7.7(1H,m),7.79(1H,d,J=8Hz)

(2) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-プロパノン 5.00g をテトラヒドロフラン 20mL に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1.09g を添加後、10℃で三フッ化ホウ素-テトラヒドロフラン錯体 4.25mL を滴下し、同温で 1 時間、40℃で 3 時間攪拌した。10℃に冷却後、反応混合物に 6mol/L 塩酸 30mL を滴下し、1 時間還流した。冷却後、減圧下に溶媒を濃縮し、酢酸エチルを加え、20%水酸化ナトリウム水溶液で pH9.4 に調整後、有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=20:1-10:1)で精製し、トルエン-ジイソプロピルエーテル(1:3,14mL)から結晶化し、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール 2.31g を得た。

15 実施例 8 3

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・マレイン酸塩の製造



1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール 8.00g をアセトン 56mL に溶解し、マレイン酸 3.19g を加え、60℃に加熱し溶解した。反応混合物を徐冷した後、5℃で 30 分間攪拌した。析出晶を濾取し、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・マレイン酸塩 9.89g を得た。

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.6-1.8(2H,m),2.93(2H,t,J=7Hz),3.13(2H,t,J=7Hz),

3.43(2H,t,J=6Hz),3.63(2H,t,J=7Hz),3.7-3.9(2H,m),4.1-4.3(2H,m),

4.4-4.5(1H,m),6.04(2H,s),7.26(1H,dd,J=1,8Hz),7.40(1H,d,J=5Hz),

7.7-7.8(1H,m),7.74(1H,d,J=5Hz),7.92(1H,d,J=8Hz)

実施例 8 4

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・硝酸塩の製造



1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール

- 5 10.0g を酢酸エチル 20mL に溶解し、イソプロパノール 20mL を添加後、室温で濃硝酸(61%)2.60mL を滴下した。この反応混合物に酢酸エチル 60mL を滴下し、同温で 1 時間、5℃で 1 時間攪拌した。析出晶を濾取し、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・硝酸塩 11.3g を得た。

- 10 IR(KBr) cm^{-1} : 3354, 2880, 1385, 1107, 712

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.6-1.8(2H, m), 2.93(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.1-3.2(2H, m), 3.44(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.64(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.7-3.9(2H, m), 4.0-4.4(2H, m), 4.4-4.5(1H, m), 7.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

15 実施例 8 5

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・L-酒石酸塩の製造



1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール

- 20 10.0g を酢酸エチル 40mL に溶解し、L-酒石酸 5.15g およびエタノール 40mL を加え、65℃に加熱し溶解した。50℃で 20 分攪拌後、同温で酢酸エチル 40mL を滴下し、さらに 20~30℃で 1 時間攪拌した。析出晶を濾取し、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・L-酒石酸塩 13.9g を得た。

- 25 IR(KBr) cm^{-1} : 3318, 2807, 1305, 1126, 679, 483

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.5-1.7(2H, m), 2.82(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.4(2H, m), 3.41(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.8-4.0(2H, m),

4.02(2H,s), 4.2-4.4(1H,m), 7.26(1H,dd, J=2,8Hz), 7.40(1H,d, J=5Hz),
7.73(1H,d, J=5Hz), 7.7-7.8(1H,m), 7.91(1H,d, J=8Hz)

実施例 8 6

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール
5 ル・1/2 コハク酸塩の製造



1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール
10.0g を酢酸エチル 30mL に溶解し、コハク酸 2.03g およびイソプロパノール
35mL を加え、還流して溶解した。反応混合物に酢酸エチル 40mL を滴下後、
10 除冷し 5℃ で 30 分間攪拌した。析出晶を濾取し、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベン
ゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・1/2 コハク酸塩
11.1g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3250, 2936, 1576, 1361, 1109, 707, 652

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.4-1.6(2H,m), 2.35(2H,s), 2.46(2H,t, J=7Hz),

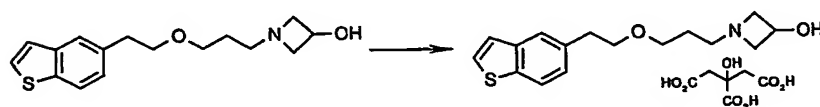
15 2.7-2.9(2H,m), 2.91(2H,t, J=7Hz), 3.38(2H,t, J=6Hz), 3.5-3.6(2H,m),

3.59(2H,t, J=7Hz), 4.1-4.2(1H,m), 7.25(1H,dd, J=2,8Hz), 7.39(1H,d, J=5Hz),

7.72(1H,d, J=5Hz), 7.7-7.8(1H,m), 7.90(1H,d, J=8Hz)

実施例 8 7

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール
20 ル・クエン酸塩の製造



1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール
10.0g をエタノール 14.4mL に溶解し、クエン酸・1 水和物 7.21g を加え、50℃
に加熱し溶解した。50℃ で酢酸エチル 35mL およびエタノール 5.6mL を加え、
25 25℃ で攪拌した。反応混合物を 40℃ に加熱後、酢酸エチル(45mL)を滴下し、
40℃ で 10 分、10~20℃ で 1 時間攪拌した。析出晶を濾取し、無色結晶の 1-

{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・クエン酸塩 14.9g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3374, 2943, 1720, 1224, 1104, 706

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.6-1.7(2H, m), 2.50(2H, d, $J=15\text{Hz}$),

5 2.58(2H, d, $J=15\text{Hz}$), .93(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.42(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

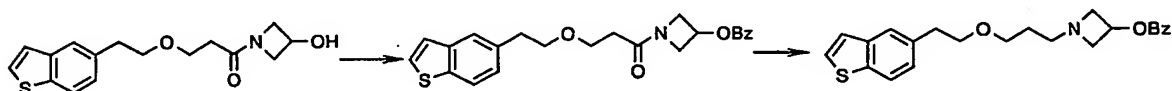
3.5-3.6(2H, m), 3.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.0-4.1(2H, m), 4.3-4.4(1H, m),

7.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.7-7.8(1H, m),

7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 8 8

10 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ベンゾエートの製造



(1) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチニル)-1-プロパノン 0.70g を塩化メチレン 7mL に溶解し、この溶液にトリエチルアミン 0.57mL を加え、5℃に冷却後、塩化ベンゾイル 0.42mL を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、2mol/L 塩酸で pH1 に調整し、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; トルエン:酢酸エチル=5:1-2:1)で精製し、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロパノイル}-3-アゼチジニル=ベンゾエート 0.45g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2873, 1719, 1654, 1451, 1274, 1117, 714

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.3-2.4(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.72(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

3.7-3.8(2H, m), 4.0-4.3(2H, m), 4.3-4.4(1H, m), 4.4-4.6(1H, m),

25 5.2-5.4(1H, m), 7.1-7.3(2H, m), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.46(2H, t, $J=8\text{Hz}$),

7.5-7.7(2H, m), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.0-8.1(2H, m)

(2) 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロパノイル}-3-アゼチジニル=ベンゾエート 0.51g をテトラヒドロフラン 1mL に溶解し、氷冷下に、

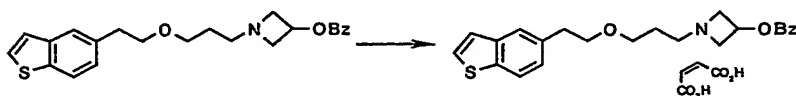
ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 6.8mL を滴下し、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物にエタノール 6.2mL を加え、4 時間還流した。冷却後、減圧下に溶媒を留去し、残留物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離液; トルエン: 酢酸エチル = 5:1-クロロホルム) で精製し、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ベンゾエート 0.33g を得た。

IR(neat)cm⁻¹: 2941, 1718, 1274, 1115, 755, 713

10 NMR(CDCl₃) δ 値: 1.6-1.7(2H, m), 2.54(2H, t, J=7Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.0-3.2(2H, m), 3.49(2H, t, J=6Hz), 3.67(2H, t, J=7Hz), 3.7-3.8(2H, m), 5.2-5.3(1H, m), 7.22(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.40(1H, d, J=5Hz), 7.45(2H, t, J=8Hz), 7.5-7.6(1H, m), 7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, J=8Hz), 8.0-8.1(2H, m)

15 実施例 8 9

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ベンゾエート・マレイン酸塩の製造



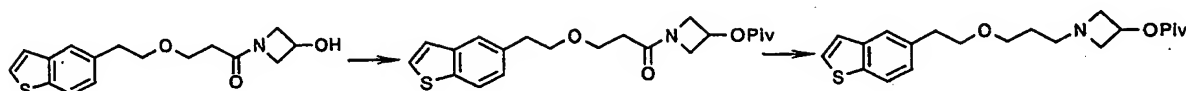
1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ベンゾエート 0.25g を酢酸エチル 3mL に溶解し、マレイン酸 0.07g を加え、加温し溶解した。反応混合物を冷却し、析出晶を濾取して、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ベンゾエート・マレイン酸塩 0.15g を得た。

IR(KBr)cm⁻¹: 2872, 1732, 1454, 1358, 1270, 1119

25 NMR(DMSO-d₆) δ 値: 1.6-1.8(2H, m), 2.94(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.3(2H, m), 3.46(2H, t, J=6Hz), 3.65(2H, t, J=7Hz), 4.1-4.3(2H, m), 4.4-4.6(2H, m), 5.3-5.5(1H, m), 6.04(2H, s), 7.26(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=5Hz), 7.58(2H, t, J=8Hz), 7.7-7.8(3H, m), 7.91(1H, d, J=8Hz), 8.0-8.1(2H, m)

実施例 9 0

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ピバレート
の製造



- 5 (1) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチニル)-1-プロパノン 1.00g を塩化メチレン 8mL に溶解し、この溶液にピリジン 0.40mL を加え、氷冷下でピバロイルクロリド 0.48mL を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、6mol/L 塩酸で酸性にし、有機層を分取した。有機層を 2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;トルエン:酢酸エチル=3:1-2:1)で精製し、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロパノイル}-3-アゼチジニル=ピバレート 1.20g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2972, 1730, 1655, 1458, 1282, 1151, 1112, 703

- 15 NMR(CDCl_3) δ 値: 1.21(9H, s), 2.2-2.4(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.6-3.8(4H, m), 3.8-4.1(2H, m), 4.2-4.3(1H, m), 4.3-4.5(1H, m), 4.9-5.1(1H, m), 7.1-7.3(2H, m), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

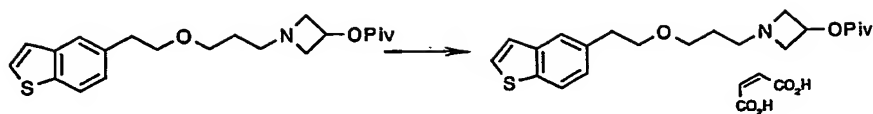
- (2) 実施例 8 8 (2) と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ピバレートを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2938, 1727, 1283, 1156, 1110, 756, 702

- NMR(CDCl_3) δ 値: 1.20(9H, s), 1.5-1.7(2H, m), 2.50(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.0(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.47(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.6-3.8(4H, m), 4.9-5.1(1H, m), 7.22(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.2-7.3(1H, m), 7.42(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 9 1

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ピバレート・マレイン酸塩の製造



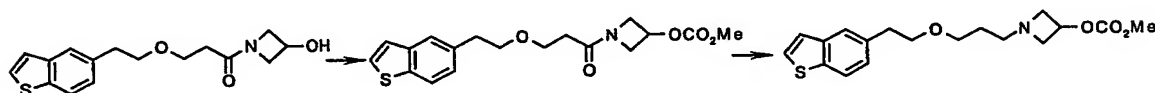
実施例 89 と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=マレイン酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 2866, 1740, 1578, 1452, 1356, 1165, 1120, 870

5 NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.18(9H, s), 1.6-1.8(2H, m), 2.8-3.0(2H, m),
3.0-3.3(2H, m), 3.3-3.6(2H, m), 3.5-3.7(2H, m), 3.9-4.1(2H, m),
4.3-4.5(2H, m), 5.0-5.2(1H, m), 6.05(2H, s), 7.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.7-7.8(2H, m), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 92

10 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=メチル=カーボネートの製造



(1) 実施例 90 (1) と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロパノイル}-3-アゼチジニル=メチル=カーボネートを得た。

15 IR(neat) cm^{-1} : 2943, 1751, 1272, 1110, 791, 705

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.2-2.4(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.7-3.8(2H, m),
3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.82(3H, s), 3.9-4.0(1H, m), 4.0-4.3(2H, m),
4.3-4.4(1H, m), 4.9-5.1(1H, m), 7.21(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

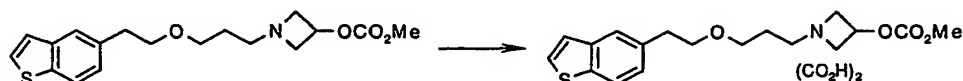
20 (2) 実施例 88 (2) と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=メチル=カーボネートを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2952, 2858, 1749, 1442, 1271, 1109, 792, 704

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.5-1.7(2H, m), 2.49(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.9-3.1(4H, m),
3.46(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.6-3.7(4H, m), 3.78(3H, s), 4.9-5.1(1H, m),
25 7.21(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=1, 5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 9 3

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=メチル=カーボネート・シュウ酸塩の製造



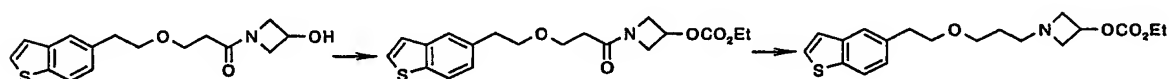
- 5 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=メチル=カーボネート 0.31g を酢酸エチル 7mL に溶解し、この溶液に、シュウ酸 0.10g を含む酢酸エチル 1mL 溶液を加え、室温で攪拌した。析出晶を濾取し、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=メチル=カーボネート・シュウ酸塩 0.34g を得た。

10 IR(KBr) cm^{-1} : 2863, 2594, 1753, 1444, 1278, 1112, 719

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.6-1.8(2H, m), 2.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.1(2H, m), 3.42(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.62(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.74(3H, s), 3.9-4.0(2H, m), 4.2-4.3(2H, m), 5.0-5.2(1H, m), 7.26(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.40(1H, dd, $J=1, 5\text{Hz}$), 7.7-7.8(2H, m), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

15 実施例 9 4

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=エチル=カーボネートの製造



- (1) 実施例 9 0 (1) と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロパノイル}-3-アゼチジニル=エチル=カーボネートを得た。

20 IR(neat) cm^{-1} : 2942, 2873, 1747, 1654, 1450, 1260, 1111, 791, 704

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.32(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.2-2.4(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.7-3.8(2H, m), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.9-4.0(1H, m), 4.0-4.2(1H, m), 4.2-4.3(1H, m), 4.22(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.3-4.4(1H, m), 4.9-5.1(1H, m), 7.21(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

- 25 (2) 実施例 8 8 (2) と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)

エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=エチル=カーボネートを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2941, 1750, 1262, 1110, 1049, 792, 704

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.31(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.5-1.7(2H, m), 2.50(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

2.9-3.1(4H, m), 3.46(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.6-3.7(4H, m), 4.19(2H, q, $J=7\text{Hz}$),

5 4.9-5.1(1H, m), 7.21(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=1, 5\text{Hz}$),

7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 9 5

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=エチル=カーボネート・シュウ酸塩の製造



実施例 9 3 と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=エチル=カーボネート・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 2932, 2864, 2583, 1748, 789, 719

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 値 : 1.23(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.6-1.8(2H, m), 2.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

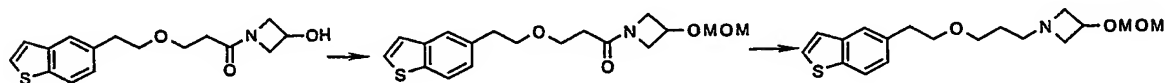
15 3.0-3.1(2H, m), 3.43(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.62(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.9-4.0(2H, m),

4.16(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.3(2H, m), 5.0-5.2(1H, m), 7.26(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$),

7.40(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.7-7.8(2H, m), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 9 6

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(メトキシメトキシ)アゼチジンの製造



(1) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチニル)-1-プロパノン 1.52g を塩化メチレン 8.5mL に溶解し、この溶液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン 2.6mL を加え、5℃に冷却後、クロロメチルメチルエーテル 1.0mL を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラ

フィー(溶離液;トルエン:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製し、油状の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-[3-(メトキシメトキシ)-1-アゼチジニル]-1-プロパノン 1.40g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2941, 2867, 1654, 1112, 1055, 919, 704

- 5 NMR(CDCl_3) δ 値: 2.3-2.4(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.37(3H, s),
3.7-3.8(2H, m), 3.72(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.8-4.1(2H, m), 4.1-4.4(3H, m),
4.60(2H, s), 7.21(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

- (2) 実施例 88 (2) と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(メトキシメトキシ)アゼチジンを得た。

- 10 IR(neat) cm^{-1} : 2943, 1113, 1059, 1012, 919, 703
NMR(CDCl_3) δ 値: 1.5-1.7(2H, m), 2.49(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-2.9(2H, m),
2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.36(3H, s), 3.47(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.5-3.7(4H, m),
4.2-4.3(1H, m), 4.59(2H, s), 7.22(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=1, 5\text{Hz}$),
15 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 97

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(メトキシメトキシ)アゼチジン・シュウ酸塩の製造



- 20 実施例 93 と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(メトキシメトキシ)アゼチジン・シュウ酸塩を得た。

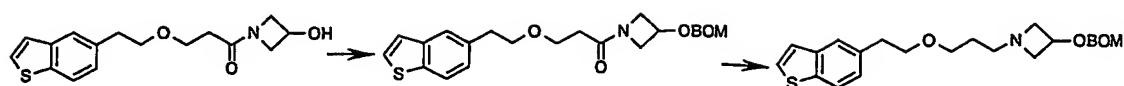
IR(KBr) cm^{-1} : 2866, 1719, 1624, 1112, 989, 920, 707

- NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 1.6-1.8(2H, m), 2.93(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.1(2H, m),
3.29(3H, s), 3.43(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.7-3.9(2H, m),
25 4.1-4.3(2H, m), 4.3-4.5(1H, m), 4.60(2H, s), 7.26(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$),
7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.7-7.8(2H, m), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 98

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-[(ベンジルオキ

シ)メトキシ]アゼチジンの製造



(1) 実施例 9 6 (1) と同様にして、3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]-1-{3-[(ベンジルオキシ)メトキシ]-1-アゼチジニル}-1-プロパノンを得た。

5 IR(neat) cm^{-1} : 2872, 1654, 1112, 700

NMR(CDCl_3) δ 値: 2.3-2.4(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.7-3.8(2H, m),

3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.8-4.3(4H, m), 4.3-4.4(1H, m), 4.60(2H, s),

4.73(2H, s), 7.21(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.2-7.4(6H, m), 7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$),

7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

10 (2) 実施例 8 8 (2) と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-[(ベンジルオキシ)メトキシ]アゼチジンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2942, 1196, 1115, 1060, 700

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.5-1.7(2H, m), 2.49(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.0(2H, m),

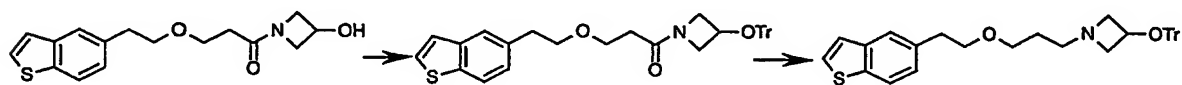
2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.47(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.5-3.7(2H, m), 3.66(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

15 4.2-4.4(1H, m), 4.60(2H, s), 4.72(2H, s), 7.2-7.4(6H, m),

7.22(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 9 9

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)アゼチジンの製造



20

(1) 3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチニル)-1-プロパノン 0.85g をトルエン 6.8mL に溶解し、この溶液にピリジン 0.34mL、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 0.02g および塩化トリチル 0.93g を加え、50℃で 3 時間攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミド 0.85mL を加え、さらに
25 50℃で 24 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;トルエン:

酢酸エチル=5:1-3:1)で精製し、油状の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-[3-(トリチルオキシ)-1-アゼチジニル]-1-プロパノン 1.15g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2940, 2870, 1654, 1116, 762, 707

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.18(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.94(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.8(8H, m),

5 4.2-4.4(1H, m), 7.1-7.5(18H, m), 7.6-7.7(1H, m), 7.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(2) 実施例 88 (2) と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)アゼチジンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2943, 1492, 1449, 1104, 706

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.4-1.6(2H, m), 2.3-2.4(2H, m), 2.5-2.7(2H, m),

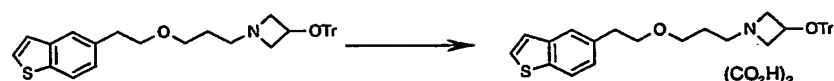
10 2.95(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.1(2H, m), 3.37(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

4.1-4.3(1H, m), 7.1-7.3(11H, m), 7.3-7.5(7H, m), 7.6-7.7(1H, m),

7.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 100

15 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)アゼチジン・シュウ酸塩の製造



実施例 93 と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)アゼチジン・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 2866, 1491, 1451, 1155, 1110, 704

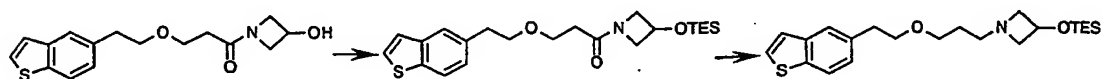
20 NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 値 : 1.4-1.6(2H, m), 2.8-3.0(4H, m), 3.34(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.4-3.6(6H, m), 4.2-4.4(1H, m), 7.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.3-7.5(16H, m),

7.6-7.8(2H, m), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 101

25 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-[(トリエチルシリル)オキシ]アゼチジンの製造



(1) 実施例 99 (1) と同様にして、3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エト

キシ]-1-{3-[(トリエチルシリル)オキシ]-1-アゼチジニル}-1-プロパノンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2954, 2875, 1654, 1458, 1113, 1004, 750

NMR(CDCl_3) δ 値 : 0.57(6H, q, $J=8\text{Hz}$), 0.94(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.2-2.4(2H, m),

2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.6-3.9(5H, m), 3.9-4.0(1H, m), 4.1-4.3(2H, m),

5 4.4-4.6(1H, m), 7.21(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$),

7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(2) 実施例 88 (2) と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-[(トリエチルシリル)オキシ]アゼチジンを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2951, 1380, 1201, 1114, 865, 747, 701

10 NMR(CDCl_3) δ 値 : 0.57(6H, q, $J=8\text{Hz}$), 0.94(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.5-1.7(2H, m),

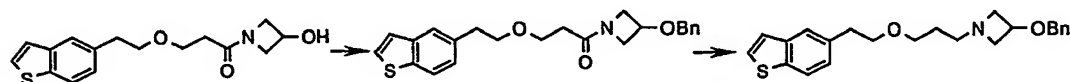
2.48(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.7-2.8(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.46(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.5-3.7(2H, m), 3.66(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.3-4.5(1H, m), 7.21(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$),

7.28(1H, dd, $J=1, 8$), 7.41(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 102

15 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(ベンジルオキシ)アゼチジンの製造



(1) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチニル)-1-プロパノン 1.00g を N,N-ジメチルホルムアミド 8mL に溶解し、この溶

20 液に酸化銀 (I) 1.90g およびベンジルブロミド 0.97mL を加え、室温で 31 時間攪拌した。不溶物を濾去し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; トルエン:酢酸エチル = 3:1-1:4)で精製し、油状の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-

25 [3-(ベンジルオキシ)-1-アゼチジニル]-1-プロパノン 1.00g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2869, 1654, 1112, 754, 700

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.2-2.4(2H, m), 2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.6-3.8(4H, m),

3.8-3.9(1H, m), 3.9-4.0(1H, m), 4.0-4.1(1H, m), 4.1-4.3(2H, m),

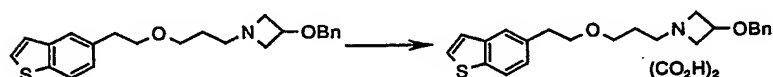
4.40(1H,d,J=12Hz),4.44(1H,d,J=12Hz),7.20(1H,dd,J=1,8Hz),
7.2-7.5(7H,m),7.6-7.7(1H,m),7.78(1H,d,J=8Hz)

(2) 実施例 1(2)と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(ベンジルオキシ)アゼチジンを得た。

- 5 IR(neat) cm^{-1} : 2939,1355,1194,1110,754,700
NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.5-1.7(2H,m),2.48(2H,t,J=7Hz),2.8-2.9(2H,m),
2.98(2H,t,J=7Hz),3.46(2H,t,J=6Hz),3.5-3.7(2H,m),3.65(2H,t,J=7Hz),
4.1-4.3(1H,m),4.42(2H,s),7.21(1H,dd,J=1,8Hz),7.2-7.4(6H,m),
7.41(1H,d,J=5Hz),7.6-7.7(1H,m),7.79(1H,d,J=8Hz)

10 実施例 103

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(ベンジルオキシ)アゼチジン・シュウ酸塩の製造

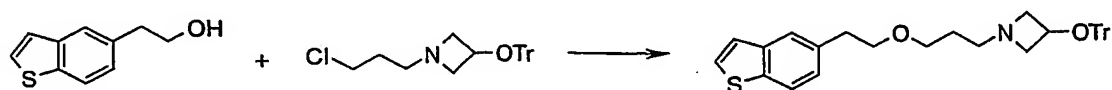


- 15 実施例 93と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(ベンジルオキシ)アゼチジン・シュウ酸塩を得た。

- IR(KBr) cm^{-1} : 2859,1111,700
NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 値 : 1.6-1.8(2H,m),2.92(2H,t,J=7Hz),3.06(2H,t,J=7Hz),
3.42(2H,t,J=6Hz),3.62(2H,t,J=7Hz),3.7-3.9(2H,m),4.1-4.2(2H,m),
4.3-4.4(1H,m),4.46(2H,s),7.26(1H,d,J=8Hz),7.3-7.5(6H,m),7.7-7.8(2H,m),
20 7.90(1H,d,J=8Hz)

実施例 104

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)アゼチジンの製造



- 25 2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)-1-エタノール 0.54g をトルエン 0.4mL および 50%(W/V)水酸化ナトリウム水溶液 7mL に懸濁し、1-(3-クロロプロピル)-3-(トリチルオキシ)アゼチジン・シュウ酸塩 1.45g および臭化テトラ-n-ブチルアン

モニウム 0.03g を加え、7 時間還流した。冷却した後、反応混合物に水およびトルエンを加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=75:1)で精製し、淡黄色油状の 1-
 5 {3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)アゼチジン 0.59g を得た。

実施例 105

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)アゼチジン・マレイン酸塩の製造



実施例 89 と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)アゼチジン・マレイン酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3059, 1346, 1119, 871, 706

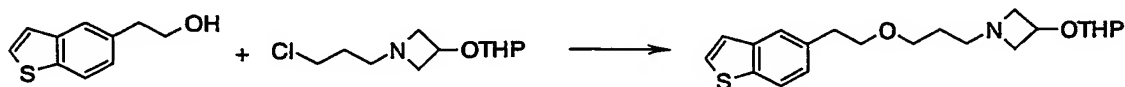
NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.6-1.8(2H, m), 2.8-3.0(4H, m), 3.1-3.3(2H, m),

15 3.40(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.8-4.0(2H, m), 4.4-4.6(1H, m),

6.23(2H, s), 7.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.5(17H, m), 7.64(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 106

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジンの製造



実施例 104 と同様にして、2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)-1-エタノールと 1-(3-クロロプロピル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジンから、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジンを得た。

25 IR(neat) cm^{-1} : 2943, 2853, 1201, 1115, 1037, 975, 703

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.4-1.9(8H, m), 2.49(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.0(2H, m),

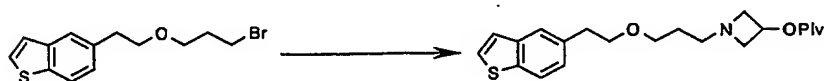
2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-3.6(1H, m), 3.46(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.5-3.7(4H, m), 3.8-

3.9(1H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5-4.6(1H,m), 7.21(1H,dd, J=2,8Hz),

7.28(1H,dd, J=1,6Hz), 7.41(1H,d, J=6Hz), 7.6-7.7(1H,m), 7.78(1H,d, J=8Hz)

実施例 107

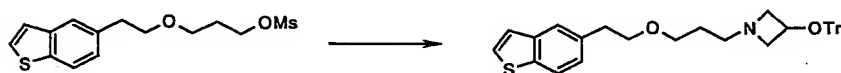
1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ピ
5 バレートの製造



5-[2-(3-ブロモプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 0.75g をジメチルス
ルホキシド 3.75mL に溶解し、この溶液に炭酸水素ナトリウム 0.63g および 3-
アゼチジニル=ピバレート・塩酸塩 0.73g を加え、70℃で 4 時間攪拌した。冷
10 却した後、反応混合物に水 20mL および酢酸エチル 15mL を加え、有機層を
分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム
で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶
離液;トルエン:酢酸エチル=1:1-1:5)で精製し、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベン
15 ゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ピバレート 0.78g を
得た。

実施例 108

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)
アゼチジンの製造

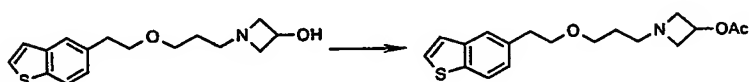


3-(トリチルオキシ)アゼチジン・塩酸塩 2.69g を水 15mL に懸濁させ、酢酸
エチル 20mL を加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH9 に調整し、有機
層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をジメチルスルホキ
シド 10mL に溶解し、この溶液に炭酸水素ナトリウム 0.80g および 3-[2-(1-ベ
20 ンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル=メタンスルホネート 2.00g を加え、
50℃で 3 時間攪拌した。反応混合物に水 20mL および酢酸エチル 20mL を加
え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;トルエン:酢酸エチル=3:1-1:3)で精製し、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)アゼチジン 2.89g を得た。

5 実施例 109

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=アセテートの製造



- 10 1.50g をテトラヒドロフラン 15mL に溶解し、氷冷下、無水酢酸 0.73mL および三ふっ化ほう素・ジエチルエーテル錯体 0.06mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=100:1-50:1)で精製し、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=アセテート 1.63g を得た。

IR(neat)cm⁻¹ : 2941, 2859, 1741, 1375, 1239, 1109, 756, 703

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.5-1.7(2H, m), 2.06(3H, s), 2.49(2H, t, J=7Hz),

- 20 2.9-3.1(4H, m), 3.46(2H, t, J=6Hz), 3.5-3.7(2H, m), 3.66(2H, t, J=7Hz),

4.9-5.1(1H, m), 7.21(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz),

7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, J=8Hz)

実施例 110

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ア

- 25 セテート・シュウ酸塩の製造



実施例 93 と同様にして、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロ

ロピル]-3-アゼチジニル=アセテート・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 2862, 1745, 1253, 1108, 711

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.6-1.8(2H, m), 2.06(3H, s), 2.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

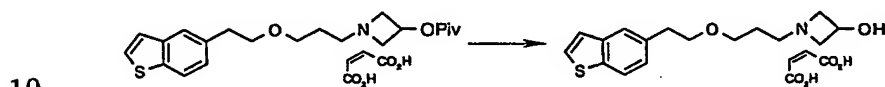
3.05(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.43(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.62(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.8-4.0(2H, m),

5 4.2-4.3(2H, m), 5.0-5.2(1H, m), 7.26(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=6\text{Hz}$),

7.7-7.8(2H, m), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 1 1 1

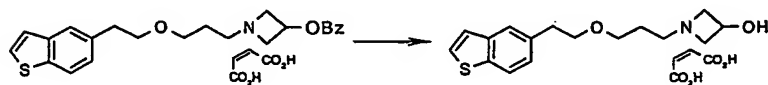
1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・マレイン酸塩の製造



1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ピ
バレート・マレイン酸塩 1.30g をイソプロパノール 2.6mL に懸濁し、20℃で
5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 2.1mL を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応
混合物に水および酢酸エチルを加え有機層を分取し、水および飽和食塩水で順
15 次洗浄した。有機層にマレイン酸 0.29g を加え、加熱溶解後、減圧下に溶媒を
留去した。得られた残留物に酢酸エチル 5.2mL およびイソプロパノール
1.3mL を加え、室温で 30 分間、氷冷下で 1 時間攪拌した。析出晶を濾取し、
無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチ
ジノール・マレイン酸塩 0.76g を得た。

20 実施例 1 1 2

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・マレイン酸塩の製造

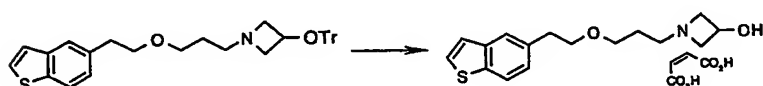


1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル=ベ
ンゾエート・マレイン酸塩 2.00g をイソプロパノール 10mL に懸濁し、2mol/L
25 水酸化ナトリウム水溶液 7.82mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合
物に水および酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩

水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にマレイン酸 0.43g を加え、酢酸エチル・イソプロパノール (4:1, 10mL) から結晶化させ、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・マレイン酸塩 1.29g を得た。

5 実施例 1 1 3

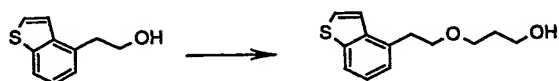
1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・マレイン酸塩の製造



- 10 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-(トリチルオキシ)アゼチジン 0.83g をクロロホルム 4mL に溶解し、4.75mol/L 乾燥塩化水素-エタノール溶液 1.66mL を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、水層を分取した。水層に酢酸エチルを加え、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整し、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にマレイン酸 0.11g を加え、酢酸エチル・イソプロパノール (4:1, 5mL) から結晶化させ、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・マレイン酸塩 0.33g を得た。

参考例 1

3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]-1-プロパノールの製造



20

- 2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)-1-エタノール 2.2g をトルエン 2.2mL および 50%(W/V)水酸化ナトリウム水溶液 8.8mL に懸濁し、2-(3-クロロプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン 4.41g および硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム 0.42g を加え、2 時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に水およびトルエンを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、減圧下に溶媒を留去し、淡褐色油状の 2-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]プロポキシ}テトラヒドロ
- 25

-2H-ピランおよび 2-(3-クロロプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピランの混合物 6.50g を得た。

この混合物 6.50g をメタノール 8.0mL に溶解し、水 8.0mL および p-トルエンスルホン酸・一水和物 0.70g を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物
5 に、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; トルエン:酢酸エチル=4:1-3:1)で精製し、油状の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]-1-プロパノール 1.42g を得た。

10 IR(neat) cm^{-1} : 3394, 2943, 2867, 1413, 1110, 761

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.81(2H, qn, $J=6\text{Hz}$), 2.1(1H, brs), 3.26(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.63(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.0-7.4(2H, m),
7.45(2H, s), 7.77(1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$)

参考例 2

15 参考例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

・ 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]-1-プロパノール

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.68(1H, brs), 1.86(2H, qn, $J=6\text{Hz}$), 3.17(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.67(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.76(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.07(1H, s), 7.2-7.4(2H, m),
7.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

20 ・ 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]-1-プロパノール

IR(neat) cm^{-1} : 3395, 2942, 2867, 1427, 1113, 762, 732

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.83(2H, qn, $J=6\text{Hz}$), 2.27(1H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.13(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.78(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.18(1H, s), 7.34(1H, dt, $J=1, 7\text{Hz}$), 7.39(1H, dt, $J=1, 7\text{Hz}$),
25 7.76(1H, dd, $J=1, 7\text{Hz}$), 7.86(1H, dd, $J=1, 7\text{Hz}$)

・ 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-プロパノール

IR(neat) cm^{-1} : 3398, 2939, 2866, 1438, 1110, 704

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.82(2H, qn, $J=6\text{Hz}$), 2.29(1H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.73(2H, q, $J=6\text{Hz}$),

7.22(1H,dd,J=1,8Hz),7.28(1H,d,J=5Hz),7.42(1H,d,J=5Hz),
7.66(1H,d,J=1Hz),7.80(1H,d,J=8Hz)

・ 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]-1-プロパノール

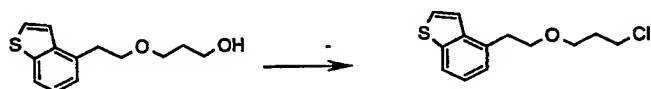
IR(neat) cm^{-1} : 3389,2942,2865,1397,1111,819,693

5 NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.82(2H,qn,J=6Hz),2.24(1H,t,J=6Hz),
3.00(2H,t,J=7Hz),3.64(2H,t,J=6Hz),3.71(2H,t,J=7Hz),3.74(2H,q,J=6Hz),
7.21(1H,d,J=8Hz),7.28(1H,d,J=5Hz),7.38(1H,d,J=5Hz),7.70(1H,s),
7.75(1H,d,J=8Hz)

・ 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]-1-プロパノール

10 参考例 3

4-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェンの製造



3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]-1-プロパノール 1.40g を塩化メ
チレン 7.0mL に溶解し、塩化チオニル 1.10mL および N,N-ジメチルホルムア
ミド 0.05mL を加え、5 時間加熱還流した。次いで、減圧下に溶媒を留去した。
15 残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精
製し、黄色油状の 4-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン
1.43g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2867,1413,1113,760

20 NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.99(2H,qn,J=6Hz),3.23(2H,t,J=7Hz),3.58(2H,t,J=6Hz),
3.59(2H,t,J=6Hz),3.75(2H,t,J=7Hz),7.18(1H,dd,J=2,7Hz),
7.29(1H,t,J=7Hz),7.1-7.3(2H,m),7.45(2H,s),7.76(1H,dd,J=2,8Hz)

参考例 4

参考例 3 と同様にして以下の化合物を得た。

25 ・ 2-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.04(2H,qn,J=6Hz),3.16(2H,t,J=7Hz),
3.62(2H,t,J=6Hz),3.66(2H,t,J=6Hz),3.75(2H,t,J=7Hz),7.06(1H,s),
7.25(1H,dt,J=1,7Hz),7.30(1H,dt,J=1,7Hz),7.67(1H,dd,J=1,7Hz),

7.77(1H,dd,J=1,7Hz)

・ 3-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン

IR(neat) cm^{-1} : 2865,1427,1115,762,732

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.02(2H,qn,J=6Hz),3.13(2H,t,J=7Hz),

5 3.61(2H,t,J=6Hz),3.62(2H,t,J=6Hz),3.79(2H,t,J=7Hz),7.19(1H,s),

7.34(1H,dt,J=1,7Hz),7.39(1H,dt,J=1,7Hz),7.77(1H,dd,J=1,7Hz),

7.86(1H,dd,J=1,7Hz)

・ 5-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン

IR(neat) cm^{-1} : 2864,1438,1113,755,701

10 NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.01(2H,qn,J=6Hz),3.00(2H,t,J=7Hz),3.59(2H,t,J=6Hz),

3.61(2H,t,J=6Hz),3.70(2H,t,J=7Hz),7.22(1H,dd,J=1,8Hz),

7.28(1H,d,J=5Hz),7.42(1H,d,J=5Hz),7.68(1H,d,J=1Hz),

7.79(1H,d,J=8Hz)

・ 6-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン

15 IR(neat) cm^{-1} : 2864,1113,820,761,695,652

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.00(2H,qn,J=6Hz),3.00(2H,t,J=7Hz),

3.58(2H,t,J=6Hz),3.61(2H,t,J=6Hz),3.70(2H,t,J=7Hz),

7.21(1H,d,J=8Hz),7.28(1H,d,J=5Hz),7.37(1H,d,J=5Hz),7.72(1H,s),

7.73(1H,d,J=8Hz)

20 ・ 7-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン

IR(neat) cm^{-1} : 2866,1460,1395,1115,795,701

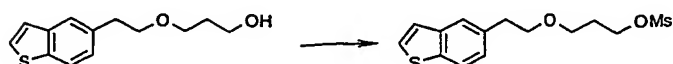
NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.00(2H,qn,J=6Hz),3.17(2H,t,J=7Hz),3.60(4H,t,J=6Hz),

3.82(2H,t,J=7Hz),7.20(1H,d,J=8Hz),7.33(1H,t,J=8Hz),7.35(1H,d,J=5Hz),

7.42(1H,d,J=5Hz),7.70(1H,d,J=8Hz)

25 参考例 5

3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル=メタンスルホネートの製造



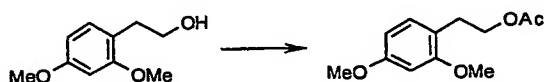
3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-プロパノール 2.03g を塩化メチレン 16.8mL に溶解し、氷冷下、この溶液にメタンスルホニルクロリド 2.43mL、トリエチルアミン 4.37mL および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン 0.10g を加え、同温度で 30 分間、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンおよび水を加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル＝メタンスルホネート 1.40g を得た。

- 10 IR(neat) cm^{-1} : 2937, 2866, 1352, 1174, 1114, 943, 705, 529
 NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.97(2H, qn, $J=6\text{Hz}$), 2.81(3H, s), 2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
 3.54(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.26(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
 7.20(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 7.65(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

15 参考例 6

2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]酢酸および 2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]酢酸の製造

(1) 2,4-ジメトキシフェネチル＝アセテートの製造



- 20 2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-エタノール 15.0g を塩化メチレン 150mL に溶解し、氷冷下、この溶液に無水酢酸 9.32mL、トリエチルアミン 13.8mL および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン 0.10g を加え、同温度で 30 分間、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、6mol/L 塩酸で pH1.5 に調整した後、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸
 25 酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、無色油状の 2,4-ジメトキシフェネチル＝アセテート 17.2g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2958, 1736, 1509, 1243, 1035, 834

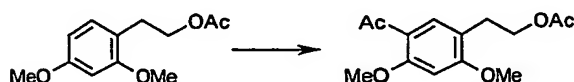
NMR(CDCl₃) δ 値 : 2.03(3H,s), 2.87(2H,t, J=7Hz), 3.80(6H,s),
4.22(2H,t, J=7Hz), 6.41(1H,d, J=9Hz), 6.46(1H,s), 7.05(1H,d, J=9Hz)

同様にして 2,5-ジメトキシフェネチル=アセテートを得た。

IR(neat)cm⁻¹ : 2952, 1736, 1502, 1226, 1048, 802, 710

5 NMR(CDCl₃) δ 値 : 2.01(3H,s), 2.90(2H,t, J=7Hz), 3.74(3H,s), 3.76(3H,s),
4.25(2H,t, J=7Hz), 6.74(3H,s)

(2) 5-アセチル-2,4-ジメトキシフェネチル=アセテートの製造

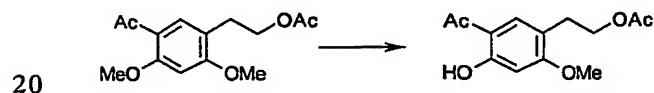


10 2,4-ジメトキシフェネチル=アセテート 17.0g を塩化メチレン 170mL に溶解し、氷冷下、この溶液にアセチルクロリド 5.93mL および塩化アルミニウム 12.1g を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え、析出晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥し、黄色結晶の
15 5-アセチル-2,4-ジメトキシフェネチル=アセテート 13.9g を得た。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 2.01(3H,s), 2.57(3H,s), 2.88(2H,t, J=7Hz), 3.90(3H,s),
3.93(3H,s), 4.21(2H,t, J=7Hz), 6.42(1H,s), 7.68(1H,s)

同様にして 4-アセチル-2,5-ジメトキシフェネチル=アセテートを得た。

(3) 5-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェネチル=アセテートの製造



20 5-アセチル-2,4-ジメトキシフェネチル=アセテート 13.9g をアセトニトリル 70mL に溶解し、氷冷下、この溶液に塩化アルミニウム 13.9g および沃化ナトリウム 7.82g を加え、50℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩
25 水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の 5-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェネチル=アセテート 13.3g を得た。

同様にして 4-アセチル-5-ヒドロキシ-2-メトキシフェネチル=アセテートを得た。

(4) 1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノールの製造

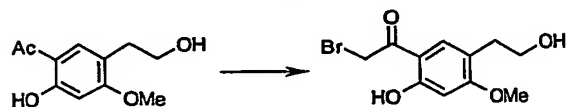


- 5 上記の 5-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェネチル=アセテート 13.3g をエタノール 30mL に溶解し、この溶液に 5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 21mL を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整した後、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。
- 10 残留物にジイソプロピルエーテルを加え、析出晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥し、黄色結晶の 1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノール 8.30g を得た。
- 同様にして 1-[2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)-5-メトキシフェニル]-1-エタノールを得た。

15 NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.6-1.8(1H,m), 2.61(3H,s), 2.90(2H,t, J=7Hz),

3.8-4.1(2H,m), 3.84(3H,s), 6.84(1H,s), 7.06(1H,s), 11.98(1H,s)

(5) 2-ブロモ-1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノールの製造



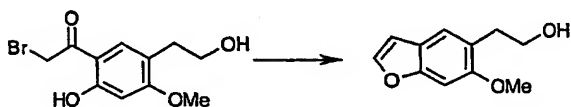
- 20 1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノール 10.0g を塩化メチレン 100mL に溶解し、この溶液に臭素 2.94mL を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に導入し、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の 2-ブロモ-1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノール 16.4g を得た。
- 25 同様にして 2-ブロモ-1-[2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)-5-メトキシフェニル]-1-エタノールを得た。

IR(neat) cm^{-1} : 3376, 2941, 1644, 1496, 1243, 1034, 757, 690

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.5-1.8(1H, m), 2.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.8-4.1(2H, m),

3.85(3H, s), 4.40(2H, s), 6.89(1H, s), 7.07(1H, s), 11.51(1H, s)

(6) 2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-エタノール



上記の 2-ブromo-1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン 16.4g をメタノール 70mL に溶解し、この溶液に酢酸ナトリウム 17.3g を加え、5 分間加熱還流した。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、
 10 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をメタノール 150mL に溶解し、この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 6.30g を分割添加し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、この溶液に 6mol/L 塩酸を加え pH1 に調整し、更に室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗
 15 浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、淡黄色結晶の 2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-エタノール 1.48g を得た。

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.79(1H, brs), 2.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.84(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

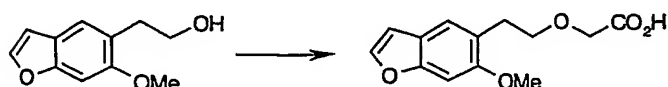
3.86(3H, s), 6.66(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.03(1H, s), 7.35(1H, s), 7.51(1H, d, $J=3\text{Hz}$)

20 同様にして 2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)-1-エタノールを得た。

NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.04(1H, brs), 2.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.86(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.86(3H, s), 6.68(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.02(1H, s), 7.31(1H, s), 7.55(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(7) 2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]酢酸の製造



2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-エタノール 1.75g を tert-ブタノール 7.0mL および N,N-ジメチルホルムアミド 1.75mL の混合液に溶解し、氷冷下、この溶液に 1-クロロアセチルピペリジン 2.2g および tert-ブトキシカリウ

ム 1.54g を加え、同温度で 30 分間、さらに室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整した後、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を 90% エタノール水溶液 10.5mL に溶解し、水酸化ナトリウム 0.91g を加え、3 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整した後、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え、析出晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥し、黄色結晶の 2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]酢酸 1.42g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2939, 1734, 1426, 1252, 1200, 1148, 1094, 1022, 771

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 2.88(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.64(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.82(3H, s),

4.01(2H, s), 6.81(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.22(1H, s), 7.44(1H, s), 7.82(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

同様に 2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]酢酸を得た。

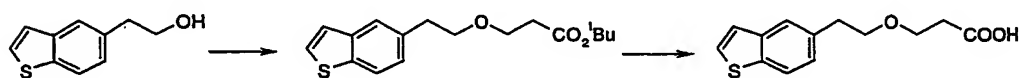
IR(neat) cm^{-1} : 2942, 1731, 1466, 1431, 1249, 1132, 1013, 955, 832, 760

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 2.90(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.66(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.82(3H, s),

4.02(2H, s), 6.86(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.15(1H, s), 7.46(1H, s), 7.88(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

参考例 7

3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸の製造



(1) 2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)-1-エタノール 4.60g に水酸化カリウム 29mg、臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム 83mg およびアクリル酸 *tert*-ブチル 5.67mL を加え、45~50℃で 2 時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水およびトルエンを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整し、有機層を分取した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、無色油状の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸 *tert*-ブチル 7.70g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2978, 2867, 1729, 1368, 1159, 1112, 702

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.43(9H, s), 2.49(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

3.70(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$),

7.27(1H, dd, $J=1, 5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

- 5 (2) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸 tert-ブチル
7.60g をトルエン 22.8mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸・一水和物 94mg
を加え、6時間還流した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加
え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶
媒を留去した。残留物をトルエン-シクロヘキサン混液 (1:4, 23mL) から
10 結晶化し、淡赤色結晶の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオ
ン酸 5.30g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 2860, 1719, 1273, 1128, 706

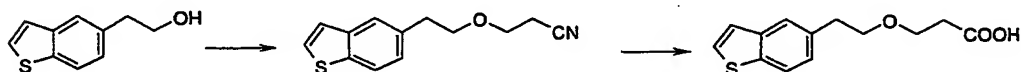
NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.63(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.73(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

3.74(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=1, 5\text{Hz}$),

- 15 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

参考例 8

3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸の製造



- (1) 2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)-1-エタノール 2.00g に水酸化カリウム
13mg、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム 36mg およびアクリロニトリル
20 1.11mL を加え、45℃で3時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水および酢酸
エチルを加え、2mol/L 塩酸で pH1 に調整し、不溶物を濾去後、有機層を分取
した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾
燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;
25 ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、無色油状の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-
5-イル)エトキシ]プロピオニトリル 2.46g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2870, 2251, 1114, 757, 704

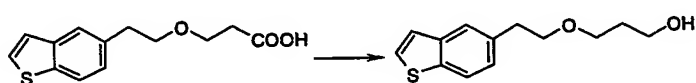
NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.02(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.66(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.75(2H,t,J=7Hz),7.22(1H,d,J=8Hz),7.29(1H,d,J=5Hz),7.42(1H,d,J=5Hz),
7.68(1H,s),7.80(1H,d,J=8Hz)

(2) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオンニトリル 200mg
を酢酸 0.6mL に溶解し、水 0.4mL 及び硫酸 0.184mL を加え、90~100℃で 1
5 時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分
取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで
乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離
液;トルエン:酢酸エチル=3:1)で精製し、無色結晶の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン
-5-イル)エトキシ]プロピオン酸 140mg を得た。

10 参考例 9

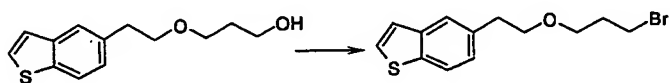
3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-プロパノールの製造



(3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-プロピオン酸 2.00g をテトラ
ヒドロフラン 8mL に溶解し、トリエチルアミン 1.31mL を加えた。次いで、
15 この溶液を -25℃に冷却後、クロロギ酸エチル 0.88mL のテトラヒドロフラン
2mL 溶液を滴下し、5℃で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 15mL お
よび飽和食塩水 10mL を加え、有機層を分取した。有機層を 5℃に冷却後、水
素化ほう素ナトリウム 0.36g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水
20mL および酢酸エチル 10mL を加え、有機層を分取した。有機層を 1mol/L
20 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の 3-[2-(1-ベンゾチオフェ
ン-5-イル)エトキシ]-1-プロパノール 1.89g を得た。

参考例 10

5-[2-(3-ブロモプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェンの製造



3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-プロパノール 2.00g を塩化メ
チレン 40mL に溶解し、この溶液にトリフェニルホスフィン 5.55g を加え、次

いで、氷冷下、四臭化炭素 8.42g の塩化メチレン 10mL 溶液を滴下し、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水 20mL を加え、有機層を分取した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾去後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝20:1-10:1）で精製し、無色油状の 5-[2-(3-プロモプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 1.93g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2863, 1437, 1112, 1051, 701

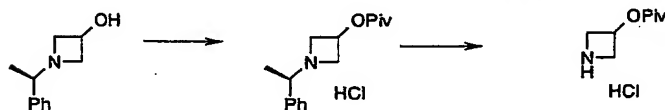
NMR(CDCl_3) δ 値 : 2.0-2.2(2H, m), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.48(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

10 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$),

7.28(1H, dd, $J=1, 5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

参考例 1 1

3-アゼチジニル=ピバレート・塩酸塩の製造



15 (1) 1-[(1R)-1-フェニルエチル]アゼチジン-3-オール 50.0g をトルエン 200mL および tert-ブタノール 100mL の混合液に溶解し、氷冷下、tert-ブトキシカリウム 41.2g を分割添加し、同温で 1.5 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にピバロイルクロリド 41.7mL を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 300mL に注ぎ、不溶物を濾去後、有機層を分取した。有機層を水および

20 飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物を酢酸エチル 200mL に溶解し、10℃で、1.15mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 258mL を加え、同温で 20 分間攪拌した。析出晶を濾取し、無色結晶の 1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-アゼチジニル=ピバレート・塩酸塩 70.8g を得た。

25 IR(KBr) cm^{-1} : 2963, 2509, 2436, 1731, 1284, 1161, 699

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 値 : 1.16(9H, s), 1.49(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.6-4.3(3H, m),

4.4-4.7(2H, m), 4.9-5.2(1H, m), 7.3-7.5(3H, m), 7.6-7.7(2H, m)

(2) 1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-アゼチジニル=ピバレート・塩酸塩 50.0g

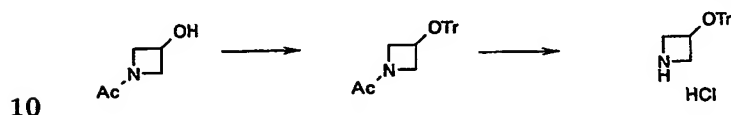
のエタノール 250mL 溶液に、10%パラジウム-活性炭素 5g を加え、水素雰囲気下、1 気圧、50℃で 9 時間攪拌した。冷却後、不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルおよびヘキサン(1:2)の混合液を加え、析出晶を濾取し、無色結晶の 3-アゼチジニル=ピバレート・塩酸塩 23.1g を得た。

IR(KBr)cm⁻¹ : 2988, 1718, 1156, 877, 789

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.23(9H, s), 4.0-4.2(2H, m), 4.3-4.5(2H, m), 5.2-5.4(1H, m)

参考例 1 2

3-(トリチルオキシ)アゼチジン・塩酸塩の製造



(1) 1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-エタノン 10.0g を塩化メチレン 50mL に溶解し、氷冷下、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン 31.2mL および塩化トリチル 29.1g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水 100mL に注ぎ、有機層を分取した。有機層を希塩酸、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え、析出晶を濾取し、淡黄色結晶の 1-[3-(トリチルオキシ)-1-アゼチジニル]-1-エタノン 21.7g を得た。

IR(KBr)cm⁻¹ : 1646, 1450, 1124, 750, 711

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.74(3H, s), 3.6-3.8(4H, m), 4.4-4.5(1H, m), 7.2-7.5(15H, m)

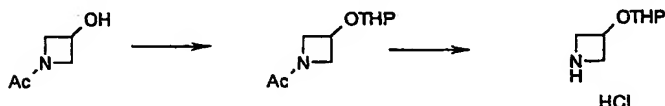
(2) 1-[3-(トリチルオキシ)-1-アゼチジニル]-1-エタノン 22.0g をメタノール 88mL に懸濁し、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 66mL を加え、9 時間還流した。反応混合物を、減圧下に溶媒留去し、水 110mL および酢酸エチル 220mL を加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物を酢酸エチル 154mL に溶解し、この溶液に 2.95mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 25mL を加え、室温で攪拌した。析出晶を濾取し、無色結晶の 3-(トリチルオキシ)アゼチジン・塩酸塩 13.7g を得た。

IR(KBr)cm⁻¹ : 2900, 2620, 1447, 751, 700

NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 3.4-3.6(4H,m), 4.3-4.5(1H,m), 7.2-7.5(15H,m)

参考例 1 3

3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジン・塩酸塩の製造



- 5 (1) 1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-エタノン 1.00g を塩化メチレン 10mL に溶解し、この溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 1.19mL および p-トルエンスルホン酸・一水和物 0.08g を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に水 10mL を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH8 に調整し、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を
- 10 カラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム~クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し、黄色油状の 1-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-アゼチジニル]-1-エタノン 1.79g を得た。

IR(neat) cm^{-1} : 2945, 2875, 1654, 1458, 1138, 1036, 971

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.5-1.9(6H,m), 1.87(3H,s), 3.4-3.6(1H,m),

- 15 3.8-4.4(5H,m), 4.5-4.7(2H,m)

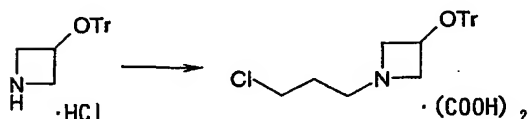
(2) 参考例 1 2 (2) と同様にして、1-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-アゼチジニル]-1-エタノンから 3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジン・塩酸塩を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 2956, 2627, 1036, 976, 915

- 20 NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.4-1.8(6H,m), 3.3-3.5(1H,m), 3.7-4.2(5H,m), 4.4-4.7(2H,m)

参考例 1 4

1-(3-クロロプロピル)-3-(トリチルオキシ)アゼチジン・シュウ酸塩の製造



- 25 (1) 3-(トリチルオキシ)アゼチジン・塩酸塩 0.50g をジメチルスルホキシド 5mL に溶解し、この溶液に炭酸カリウム 0.49g、よう化カリウム 0.35g および

1-ブロモ-3-クロロプロパン 0.22mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に、水 15mL および酢酸エチル 10mL を加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、1-(3-クロロプロピル)-3-(トリチルオキシ)アゼチジンを

5 得た。

(2) 1-(3-クロロプロピル)-3-(トリチルオキシ)アゼチジンを酢酸エチル 10mL に溶解し、この溶液にシュウ酸 0.15g を加え、室温で攪拌した。析出晶を濾取し、1-(3-クロロプロピル)-3-(トリチルオキシ)アゼチジン・シュウ酸塩 0.39g を得た。

10 IR(KBr) cm^{-1} : 3033, 1491, 1449, 1139, 706

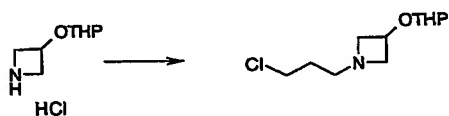
NMR(DMSO- d_6) δ 値 : 1.7-1.9(2H, m), 3.0-3.1(2H, m), 3.5-3.7(6H, m),

4.3-4.5(1H, m), 7.2-7.4(15H, m)

参考例 1 5

1-(3-クロロプロピル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジン

15 の製造



参考例 1 4 (1) と同様にして、3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジン・塩酸塩から、1-(3-クロロプロピル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジンを得た。

20 IR(neat) cm^{-1} : 2943, 2834, 1203, 1038, 975, 914, 871

NMR(CDCl_3) δ 値 : 1.4-1.8(6H, m), 1.8-1.9(2H, m), 2.59(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

2.8-3.0(2H, m), 3.4-3.5(1H, m), 3.57(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.6-3.7(2H, m),

3.8-3.9(1H, m), 4.3-4.4(1H, m), 4.5-4.6(1H, m)

試験例 1

25 [神経突起伸展増強作用]

PC12 細胞[ラット副腎髄質褐色細胞腫(N G F 応答細胞)]を 5% 熱非動化(56℃、30 分)馬血清(バイオウイッタカー社製)、5% 熱非動化(56℃、30 分)牛胎児血清(シグマ社製)、25 $\mu\text{g/mL}$ ゲンタマイシン(ギブコ BRL 社製)を含有する

RPMI1640 培地(日水製薬社製)を用い、5% CO₂、37℃インキュベーター中で培養した。

培養した PC12 細胞を 1mM の EDTA を含有するリン酸緩衝生理食塩液で 37℃、30 分間保温して培養ボトルより剥離し、1.5% 熱非動化馬血清、1.5% 熱非動化牛胎児血清、25 μg/mL ゲンタマイシンを含有する RPMI1640 培地で
5 5×10⁴cells/mL に調製し、0.01% ポリオルニチン[150mM ホウ酸緩衝液(pH8.4)に溶解] でコートした 35mm 組織培養ディッシュ(ファルコン社製)へ 2ml ずつ播き、次いで培地に 40ng/mL となるように 2.5s-NGF (和光純薬社製)[0.1%牛血清アルブミン含有リン酸緩衝生理食塩液に溶解]および最終濃度
10 10 μM になるように試験化合物を同時に添加し、5% CO₂、37℃で培養した。培養 48 時間後、10% 中性ホルマリン液で 30 分間固定後、リン酸緩衝生理食塩液及び蒸留水で洗浄後乾燥した。位相差顕微鏡下任意の 4 視野を選び、それぞれの視野で 50 個以上の細胞を観察し、総観察細胞数に対する細胞体の直径以上に神経突起を伸展した細胞数の割合(神経突起伸展率)を算出した。

15 神経突起伸展増強作用は、NGF による神経突起伸展率を 100%としたときの、各試験化合物添加による神経突起伸展増強率で、次式より算出した。

(試験化合物添加による神経突起伸展率)÷(NGF による神経突起伸展率)×100(%)

その結果、神経突起伸展増強率は、実施例 2 の化合物：265%、実施例 6 の化合物：300%、実施例 12 の化合物：299%、実施例 14 の化合物：207%、実施例 29 の化合物：212%、実施例 51 の化合物：216%、実施例 59 の化合物：241%、実施例 69 の化合物：233%、実施例 71 の化合物：183%、実施例 74 の化合物：246%、実施例 80 の化合物：190%、実施例 81 の化合物：190%であった。

試験例 2

25 [神経再生促進作用]

試験は、ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスperimental・セラピューティクス(J.Pharmaco.Exp.Ther.)、第 290 巻、第 348 頁、1999 年およびニューロサイエンス(Neuroscience)、第 88 巻、第 257 頁、1999 年に記載の方法に準じて行った。

S D系ラット(雄 6-7 週齢、体重 170-280 g)をペントバルビタール麻酔し、左側の坐骨神経を大腿部で露出し、神経を周囲の結合組織より分離し、臀部筋肉より約 1cm 末梢側を切断した。切断した神経の両端部は長さ 8mm(内径 1.3mm、外径 1.8mm) の滅菌シリコンチューブに中央に 1mm の隙間ができるように 3.5mm 挿入し、固定し、神経はチューブと共に再度、筋肉組織内に
5 戻し、切開部を縫合した。7 日後より蒸留水で溶解した試験化合物を 1mg/kg の容量で経口投与し、以後 13 日間 1 日 1 回同様に投与した。

神経切断 21 日後、ペントバルビタール麻酔下で再度坐骨神経を露出し、大腿部、下腿部の神経を周囲の結合組織より分離し、切断部のシリコンチューブを
10 取り外した。刺激電極を切断部位より中枢側に、記録電極を下腿部の最も末梢側に設置し、電気刺激を与え(voltage:2V, delay:1msec, duration:100 μ sec)刺激による活動電位を記録した。記録電極を徐々に中枢側に移動させ、活動電位が得られた最も末梢側の地点より切断部位までの距離を測定し再生距離とした。対照群には蒸留水のみを投与した。

15 試験化合物の坐骨神経再生率は、次式より算出した。

$$(\text{投与群の再生距離}) \div (\text{対照群の再生距離}) \times 100(\%)$$

その結果、坐骨神経再生率は、実施例 4 の化合物：167%、実施例 10 の化合物：186%、実施例 12 の化合物：142%、実施例 14 の化合物：150%、実施例 31 の化合物：155%、実施例 33 の化合物：161%であった。

20 試験例 3

[A β によって誘起される神経細胞死を抑制する作用]

A β による培養神経細胞死に対する抑制効果は、ブレイン・リサーチ(Brain Res.)、第 639 巻、第 240 頁、1994 年に記載の方法に改変を加えて行なった。

Wistar 系ラットの胎仔の脳(胎齢 17-19 日)より摘出した大脳皮質を細切後、
25 トリプシン処理により神経細胞を解離した。細胞を 48 穴組織培養プレートの 1 ウエル当たり 1×10^5 個ずつ播種し、B27 添加物(ギブコ BRL 社製)および 3.6mg/mL グルコースを補足したダルベッコ改変イーグル培地下において、5%CO₂、37℃の条件下で培養を行った。

培養 12-13 日目に終濃度 25mmol/L となるように塩化カリウム溶液を添加後、

直ちに試験化合物を添加した。24 時間後に蒸留水に溶解した A β (25~35 残基ペプチド)を終濃度 20 μ mol/L となるように添加した。さらに 24 時間後に、B27 添加物および 3.6mg/mL グルコースを補足したダルベッコ改変イーグル培地に試験化合物を添加した培地で培地交換した。

- 5 培養神経細胞死に対する試験化合物の抑制作用は、MTT 還元能の低下抑制作用を指標とした。すなわち、培地交換の 48 時間後にモスマンにより開発された MTT assay [ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッズ (J.Immuno.Methods)、第 65 巻、第 55 頁、1983 年] を行い、A β によって誘起された MTT assay 値の減少に対する試験化合物の抑制率 (%) を計算した。

抑制率 = [(A β + 薬剤添加群の MTT assay 値) - (A β 添加群の MTT assay 値)] \div [無添加群の MTT assay 値 - A β 添加群の MTT assay 値] \times 100 (%)

- その結果、1 μ M の濃度において、抑制率は、実施例 4 の化合物 : 63%、実施例 6 の化合物 : 48%、実施例 10 の化合物 : 42%、実施例 14 の化合物 : 48%、
15 実施例 31 の化合物 : 50%、実施例 33 の化合物 : 54%、実施例 61 の化合物 : 52%、実施例 69 の化合物 : 70%、実施例 74 の化合物 : 50%、実施例 80 の化合物 : 75%であった。

試験例 4

[ヒト肝ミクロソーム代謝]

- 20 試験管に 100 mmol/L のリン酸カリウム緩衝液 (pH7.4) 50 μ L と 3mg protein/mL プールドヒト肝ミクロソーム (ジェンテスト社製) 25 μ L を入れ、更に 10 μ L の 66mmol/L グルコース 6リン酸ナトリウム、10 μ L の 10units/mL グルコース 6リン酸脱水素酵素、10 μ L の 26mmol/L ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸酸化型、10 μ L の 66mmol/L 塩化マグネシウムおよび
25 135 μ L の 100mmol/L リン酸カリウム緩衝液 (pH7.4) を混和した溶液を添加し 5 分間ブレインキュベーションした。6 μ mol/L とした試験化合物 50 μ L を添加して反応を開始させ、37 $^{\circ}$ C、60 分間インキュベーションした (終容量 300 μ L)。アセトニトリルを 600 μ L 添加して反応を停止させ、12000 \times g で 15 分間、4 $^{\circ}$ C で遠心分離後、上清を分取して減圧下、遠心濃縮し液体高速クロマトグラ

フィーに付し、試験化合物の代謝反応後の残存量を求めた。

残存率は以下の式から算出した。

残存率 (%) = [(60 分反応後の試験化合物によるピーク面積) ÷ (ブレイン
5 キュベーション後試験化合物を添加と同時にアセトニトリルを添加し反応を止
めた時の試験化合物によるピーク面積)] × 100

その結果、60 分後の残存率は、実施例 4 の化合物 : 80%、実施例 10 の化
合物 : 70%、実施例 12 : 83%、実施例 14 の化合物 : 75%、実施例 61 の化
合物 : 74%、実施例 69 の化合物 : 74%、実施例 71 の化合物 : 80%、実施例 7
4 の化合物 : 71%であった。

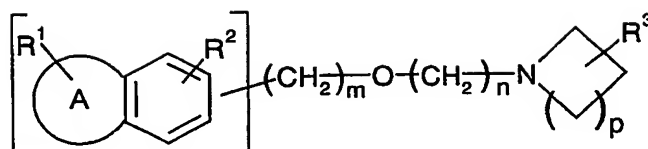
10

産業上の利用可能性

本発明の一般式[1]で表されるアルキルエーテル誘導またはその塩は、優れた神経突起伸展増強作用、神経再生促進作用および神経保護作用を有し、さらに代謝安定性にも優れ、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用である。

請求の範囲

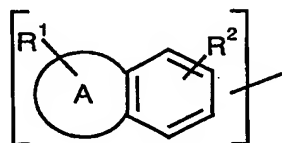
1. 一般式



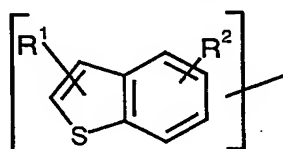
「式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を； R^3 は、置換されていてもよいアルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノまたはヒドロキシル基を；A環は、5員もしくは6員の芳香族複素環またはベンゼン環を；mおよびnは、1～6の整数を；pは、1～3の整数を、それぞれ示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩。

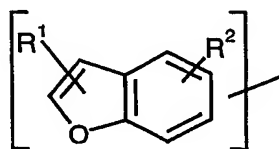
2. 請求項1の一般式における



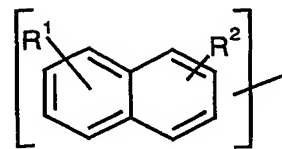
で表される部分が以下 (A)、(B)、(C) のいずれかである請求項1のアルキルエーテル誘導体またはその塩。



(A)



(B)



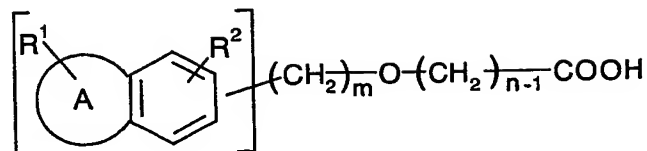
(C)

3. R^1 が、水素原子； R^2 が水素原子、ハロゲン原子およびアルコキシ基である請求項1または2のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

4. mが2、nが2～3およびpが1～2の整数である請求項1～3のアルキ

ルエーテル誘導体またはその塩。

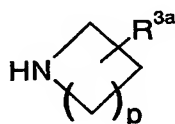
5. 一般式



「式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を；A環は、5員もしくは6員の芳香族複素環またはベンゼン環を；mおよびnは、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表されるカルボン酸誘導体またはその塩に

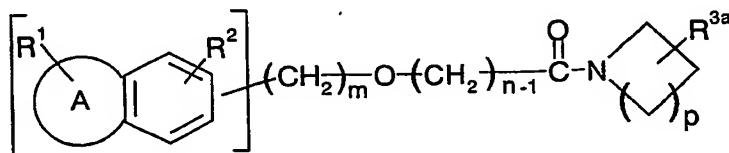
一般式



「式中、 R^{3a} は、ジアルキルアミノ基、保護されたモノアルキルアミノ基、保護されたアミノ基または保護されていてもよいヒドロキシル基を；pは、1～3の整数を、それぞれ示す。」

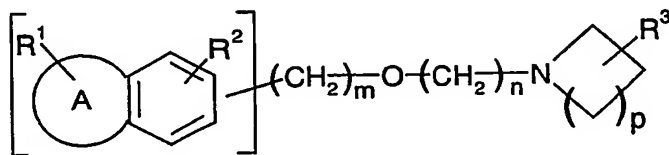
で表される化合物またはその塩を反応させ

一般式



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、A環、m、nおよびpは、上記同様の意味を示す。」
 で表されるアルキルアミド誘導体またはその塩とするか、または、 R^{3a} がヒドロキシル基の場合は、引き続き、ヒドロキシル基を保護反応に付し、 R^{3a}

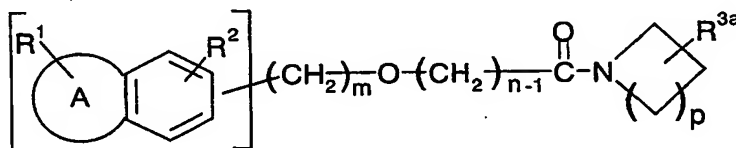
が保護されているヒドロキシル基であるアルキルアミド誘導体またはその塩としてもよく、ついで得られたアルキルアミド誘導体を還元反応に付すことを特徴とする一般式



- 5 「式中、 R^3 は、置換されていてもよいアルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノまたはヒドロキシル基を； R^1 、 R^2 、A 環、 m 、 n および p は、上記と同様の意味を示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩の製造法。

6. 一般式



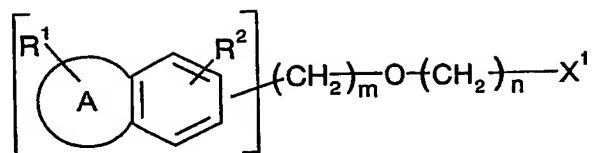
10

15

20

「式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を；置換されていてもよいアルキルアミノ基、保護されたアミノ基または保護されていてもよいヒドロキシル基を； R^{3a} は、ジアルキルアミノ基、保護されたモノアルキルアミノ基、保護されたアミノ基または保護されていてもよいヒドロキシル基を；A 環は、5 員もしくは 6 員の芳香族複素環またはベンゼン環を； m および n は、1～6 の整数を； p は、1～3 の整数を、それぞれ示す。」で表されるアルキルアミド誘導体またはその塩。

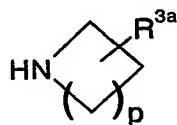
7. 一般式



「式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を；A環は、5員もしくは6員の芳香族複素環またはベンゼン環を； X^1 は、脱離基を；mおよびnは、1～6の整数を、それぞれ示す。」

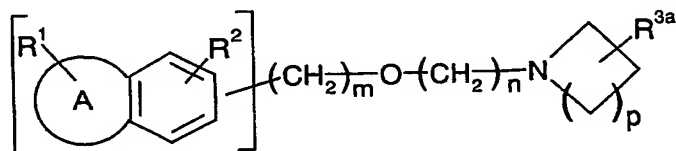
で表されるエーテル誘導体またはその塩に

一般式



「式中、R^{3a} は、ジアルキルアミノ基、保護されたモノアルキルアミノ基、保護されたアミノ基または保護されていてもよいヒドロキシル基を；p は、1～3の整数を、それぞれ示す。」

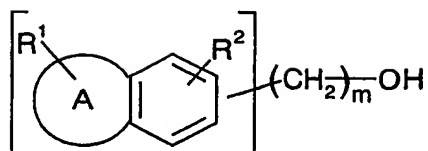
で表されるカルボン酸誘導体またはその塩を反応させることを特徴とする一般式



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、A環、 m 、 n および p は、上記と同様の意味を示す。」

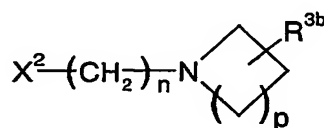
で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩の製造法。

8. 一般式



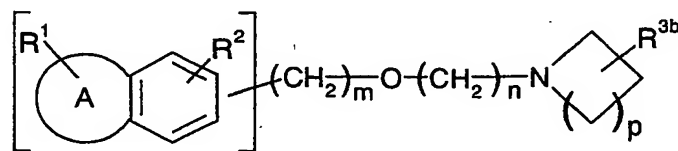
「式中、R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を；A環は、5員もしくは6員の芳香族複素環またはベンゼン環を；mおは、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表されるアルコール誘導体またはその塩に
一般式



「式中、R^{3b}は、ジアルキルアミノ基、保護されたモノアルキルアミノ基、保護されたアミノ基または保護されたヒドロキシル基を；X²は、脱離基を；nは、1～6の整数を；pは、1～3の整数を、それぞれ示す。」

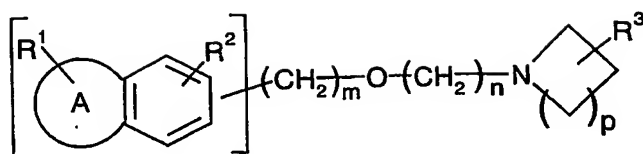
で表される N-アルキル環状アミノ誘導体を反応させることを特徴とする
一般式



「式中、R¹、R²、R^{3b}、A環、m、nおよびpは、上記と同様の意味を示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩の製造法。

9. 一般式



「式中、R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を；R³は、置換されていてもよいアルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノまたはヒドロキシル基を；A環は、5員もしくは6員の芳香族複素環またはベンゼン環を；mおよびnは、1～6の整数を；pは、1～3の整数を、それぞれ示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体または薬理学的に許容される塩を含有する中枢および／または末梢神経の治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/10827

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D409/12, 207/12, 405/12, A61K31/397, 31/40, 31/4025,
31/4525, 31/4535, A61P25/28, 43/00, 25/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D409/12, 207/12, 405/12, A61K31/397, 31/40, 31/4025,
31/4525, 31/4535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/31056 A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 24 June, 1999 (24.06.99), Full text & JP 11-263773 A	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 November, 2002 (12.11.02)Date of mailing of the international search report
26 November, 2002 (26.11.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/10827

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D409/12, 207/12, 405/12, A61K31/397, 31/40, 31/4025, 31/4525, 31/4535, A61P25/28, 43/00, 25/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D409/12, 207/12, 405/12, A61K31/397, 31/40, 31/4025, 31/4525, 31/4535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/31056 A (富山化学工業株式会社) 1999.06.24, 文献全体 & JP 11-263773 A	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.11.02

国際調査報告の発送日

26.11.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)